

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

230

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Jean MORICHAU-BEAUCHANT

Né le 28 Juillet 1910, à Poitiers (Vienne).

ÉTUDE CRITIQUE

DU

SYNDROME MYASTHÉNIQUE

(Maladie d'ERB-GOLDFLAM)

ESSAI SUR LA JONCTION MYO-NEURALE

Travail de la Clinique Neurologique de la Salpêtrière
(Professeur Georges GUILLAIN)
et du Laboratoire d'Electrophysiologie de l'Ecole Pratique
des Hautes Etudes

Président : M. GUILLAIN, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1 9 4 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Jean MORICHAU-BEAUCHANT

Né le 28 Juillet 1910, à Poitiers (Vienne).

ÉTUDE CRITIQUE
DU
SYNDROME MYASTHÉNIQUE
(Maladie d'ERB-GOLDFLAM)
ESSAI SUR LA JONCTION MYO-NEURALE

Travail de la Clinique Neurologique de la Salpêtrière
(Professeur Georges GUILLAIN)
et du Laboratoire d'Electrophysiologie de l'Ecole Pratique
des Hautes Etudes

Président : M. GUILLAIN, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29

1941



LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAINDEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIERS.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophtalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
Mlle GAUTHIER-VILLARS.	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE ..
BRULE
CATHALA
CHABROL
CHEVALLIER ...
DONZELOT
DUVOIR
GASTINEL
LAROCHE (G.) ..
LIAN
MOREAU
SEZARY

Clinique
médicale

MM.

BASSET
BROCQ
CADENAT
FEY
GATELLIER
de GAUDART
d'ALLAINES ..
LEVEUF
MOULONGUET ..
MOURE
QUENU

Clinique
chirurgicale

MM.

EGALLE
METZGER
PORTES
VIGNES

Clinique
obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT ,agrége Education physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

LE DOCTEUR R. MORICHAU-BEAUCHANT

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Professeur à l'Ecole de Médecine de Poitiers
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Il m'a fait aimer la médecine dès
mon plus jeune âge. Il écarte devant
moi tous les obstacles.*

*Que ce premier travail témoigne de
l'unique désir de suivre son exemple.*

A MA MERE

Avec toute ma tendresse.

A MON FRERE

LE DOCTEUR G. MORICHAU-BEAUCHANT

Ancien Interne des Hôpitaux de Bordeaux
Médecin du Porte-Avions « Béarn »

Mon meilleur ami.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES GUILLAIN

Professeur de clinique des Maladies du Système Nerveux

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Médecin de la Salpêtrière

*En témoignage de profonde grati-
tude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES BOURGUIGNON

Membre de l'Académie de Médecine
Electro-Radiologiste de la Salpêtrière
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ LEDOUX-LEBARD

Radiologiste de la Salpêtrière
Chargé du Cours de Radiologie Clinique à la Faculté
Officier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE CHIRAY

Professeur d'Hydrologie Thérapeutique et Climatologie
Médecin de l'Hôpital Bichat
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS BOIDIN

Médecin de l'Hôpital Bichat
Officier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR JULES TINEL

Médecin de l'Hôpital Boucicaut

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE DE POITIERS

MESSIEURS LES DOCTEURS :

DELAUNAY,
BARNSBY, PERDOUX, LE BLAYE, VELUET, VINCENT,
FOUCAULT, FERRU.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DUVAL (*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CHIRAY.

MONSIEUR LE DOCTEUR L. BOIDIN.

MONSIEUR LE DOCTEUR G. PAISSEAU.

INTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR M. DEBRAY.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. TINEL.

MONSIEUR LE DOCTEUR L. BOIDIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CHIRAY.

MONSIEUR LE DOCTEUR G. BOURGUIGNON.

MONSIEUR LE DOCTEUR R. LEDOUX-LEBARD.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GUILLAIN.

A MES AUTRES MAITRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. GARCIN.

Médecin des Hôpitaux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. MOLLARET.

Médecin des Hôpitaux.

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur.

MONSIEUR LE DOCTEUR G. ALBOT.

Médecin des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. GOSSET.

Chirurgien des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. GARCIA-CALDERON.

MONSIEUR LE DOCTEUR S. NEMOURS-AUGUSTE.

A MES AMIS

J. SOULLARD, A. DEPAILLAT, A. MAZINGARBE, P. MILLIEZ.

A MES CAMARADES

DU G. C. M. A. 8

ET DE L'A. M. A. 53

INTRODUCTION

Les premières observations de myasthénie furent rapportées par WILKS, en 1877, puis par ERB, en 1878, au Congrès de Wiesbaden. ERB réunissait trois cas d'une maladie nouvelle caractérisée par des troubles parétiques des nerfs craniens et plus particulièrement des nerfs bulbaires. Elle s'oppose par son évolution à la paralysie bulbaire progressive de Duchenne. OPPENHEIM, 1887 et HOPPE, 1892, décrivent chacun un cas analogue sans amyotrophie ni trouble des réactions électriques et insistent sur les rémissions, l'absence de lésions anatomiques. GOLDFLAM, 1893, fait de la fatigue l'élément essentiel de la description clinique. JOLLY, 1891-1895, décrit la réaction myasthénique électrique.

La description de la maladie se complète rapidement; elle est pratiquement achevée en 1900, lorsque paraissent les importants mémoires d'OPPENHEIM et de CAMPBELL et BRAMWELL.

Ces deux travaux affirment deux tendances opposées:

Pour OPPENHEIM, la myasthénie est un syndrome de fatigabilité pure limitée aux seuls muscles striés, sans atteinte du sphincter irien, sans atrophie musculaire, ni réactions électriques de dégénérescence.

CAMPBELL et BRAMWELL étendent au contraire le cadre de la myasthénie, admettant des atrophies musculaires avec troubles des réactions électriques.

La majorité des neurologistes français adopte une attitude plus éclectique. RAYMOND conclut une de ses cliniques: « ... la symptomatologie de l'asthénie bulbaire se rapporte à des faits très disparates... »

Ultérieurement le cadre de la myasthénie s'étend encore: ALBERTONI soutient qu'il s'agit d'un épuisement des appareils nerveux à activité intermittente, et d'un état de fatigue conti-

nuelle des appareils à activité constante. Ainsi apparaissent dans la description de la maladie d'ERB, des troubles de la sensibilité générale et spécifique, un épuisement intellectuel et psychique.

Sous couvert d'une conception aussi vaste des faits de plus en plus disparates sont rapportés à la myasthénie :

Fatigues anormales observées au cours de syndromes neurologiques ou endocriniens.

La découverte récente de l'efficacité de la Prostigmine par M.-B. WALKER fit rattacher à la myasthénie tous les cas bénéficiant de l'action de ce médicament.

Parallèlement à l'extension de la définition de la myasthénie, les interprétations pathogéniques les plus diverses furent tour à tour proposées.

Théories nerveuses, musculaires, endocriniennes, végétatives se succédèrent sans dévoiler l'origine de la maladie d'ERB. Aucune synthèse n'était possible en présence de tant de faits particuliers, érigés par chaque observateur en postulats impératifs.

Deux faits récents viennent renouveler le problème, la découverte de la médiation chimique à la jonction myo-neurale, celle de l'action de la prostigmine. Sur ces arguments majeurs repose l'interprétation myo-neurale.

Mais la pathogénie de la maladie d'ERB comporte encore de nombreuses lacunes.

Les difficultés majeures de cette étude tiennent non seulement à la rareté de la maladie mais aussi au caractère disparate des faits rapportés sous le terme de myasthénie, et à notre connaissance très incomplète de la fatigue du sujet normal.

Ayant eu l'occasion d'observer plusieurs cas de myasthénie à la clinique neurologique, nous en avons poursuivi l'étude électrophysiologique sous la direction de notre maître Monsieur BOURGUIGNON.

Avant d'aborder la pathogénie de la maladie d'ERB, une révision critique s'imposait. Elle nous montre combien il est malaisé de tracer sur le terrain clinique les frontières de la myasthénie. Par contre, l'individualité des formes pures ne nous paraît pas contestable.

L'étude électrique, par l'épreuve de fatigabilité proposée par

BOURGUIGNON dès 1925 et reprise depuis à l'étranger par MARI-
NESCO, SAGER et KREINDLER et par MAGE et MOLDAVER nous révèle
l'apparition constante d'un hétérochronisme développé par le tra-
vail musculaire le plus minime et qui reflète la fatigue.

Nous avons démontré d'autre part que l'action de la prostig-
mine s'expliquait par le maintien de l'isochronisme entre nerf et
muscle.

Cette observation apporte une importante contribution à
l'étude de la jonction myoneurale.

Poursuivant nos expériences chez des sujets atteints d'asthé-
nies très diverses nous avons retrouvé les mêmes phénomènes,
qui ne peuvent être tenus pour spécifiques de la myasthénie,
mais seulement de certaines variétés d'asthénie. Ainsi apparais-
sait un point commun entre des faits cliniques très disparates.

Il est également possible de soutenir une certaine analogie
avec la fatigue du sujet normal. Aussi nous proposons une syn-
thèse physiopathologique essentiellement basée sur le trouble
myoneural. Celui-ci peut être expliqué par des interventions loin-
taines et très diverses, d'où la grande variété des faits rapportés.

La myasthénie vraie doit cependant conserver toute son indi-
vidualité en raison de la pureté de son tableau clinique et de son
évolution si particulière.

1) Ce travail comprend d'abord une étude critique du tableau
clinique de la myasthénie pure et des formes associées.

L'exposé de nos recherches personnelles sur l'électrophysio-
logie de la maladie d'ERB et le test à la prostigmine.

2) Dans une deuxième partie nous exposons la théorie myo-
neurale et la critique d'une interprétation trop exclusive, et pro-
posons une synthèse physiopathologique plus éclectique.

Avant d'exposer notre travail nous tenons à exprimer toute
notre reconnaissance à notre maître Monsieur le Professeur
Georges GUILLAIN qui nous a guidé de sa haute et bienveillante
compétence. Nous lui devons notre éducation neurologique et au-
dessus des strictes disciplines scientifiques, l'exemple quotidien
d'un généreux souci de vérité humaine. Qu'il trouve ici l'expres-
sion de notre respectueuse gratitude.

Notre maître Monsieur le Docteur BOURGUIGNON nous a fait pénétrer dans le domaine de la recherche physiologique. Il nous a fait bénéficier de ses nombreux conseils et de ses importants travaux antérieurs. Sans lui ce travail n'aurait pu être entrepris. Nous lui adressons ainsi qu'à son assistant, Monsieur le Docteur HUMBERT, nos plus vifs remerciements.

Nous devons aussi à Monsieur le Professeur GARCIN et à Monsieur le Professeur MOLLARET de nombreux conseils et un précieux enseignement neurologique. Nous les en remercions avec beaucoup de gratitude.

ÉTUDE CRITIQUE
DU
SYNDROME MYASTHÉNIQUE

LES FRONTIÈRES
DE LA
MALADIE D'ERB-GOLDFLAM

PREMIERE PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE

Nous exposerons d'abord la description classique de la forme pure dégagée de tout symptôme d'emprunt, en insistant sur ses caractères évolutifs particuliers.

Nous aborderons ensuite l'étude critique des *frontières* de la maladie d'ERB-GOLDFLAM.

Ce problème se pose en présence de certains aspects cliniques :

- Syndrome myasthénique d'évolution lente;
- Formes associées à une myopathie primitive;
 - un syndrome neurologique;
 - un goître exophtalmique;
 - une intoxication.

Nous soulignerons enfin la parenté de la myasthénie et de certaines paralysies périodiques.

CHAPITRE I

LA MALADIE D'ERB-GOLDFLAM MYASTHENIE PURE

ETIOLOGIE

La maladie d'ERB-GOLDFLAM est nettement plus fréquente chez la femme que chez l'homme. OPPENHEIM indique la proportion de 2 à 3; des chiffres analogues sont indiqués par KESCHNER et STRAUSS, MENDEL, CURSHMANN, VIETS et SCHWAB BOOTHBY.

Le début de la maladie est rare avant 10 ans et après 60 ans. OPPENHEIM, KENNEDY et MOERSCH indiquent une fréquence maximum entre 20 et 30 ans. VIETS et SCHWAB entre 40 et 50 ans.

La myasthénie est rare chez l'enfant. CAMPBELL et BRAMWELL, sur soixante cas n'en comptent que quatre chez l'enfant au-dessous de 15 ans. PALMER 6 sur 126 cas; GERSTLE sur 67 cas, 2 au-dessous de 10 ans et 12 entre 10 et 20 ans. Des cas isolés furent rapportés depuis par BOOTH, BUZZARD, EMANUEL, STEPHENSON, KIRSCH, THOMSON, ADIE, ZIEGLER, NELSON, ROTHBART.

L'absence de toute hérédité similaire est une règle presque absolue. Trois exceptions ont été rapportées par MARINESCO, HURT, ROTHBART.

On ne peut mentionner non plus de prédispositions raciales ou géographiques.

Il est également impossible d'incriminer un facteur étiologique déterminant. La maladie s'installe parfois au décours d'un épisode infectieux sans qu'il soit toujours possible d'établir une

relation de causalité directe. Le rôle d'intoxications, de troubles endocriniens sera discuté aux formes associées.

Retenons en conclusion deux caractères négatifs importants :

- La rareté de la myasthénie chez l'enfant.
- L'absence de tout facteur héréditaire.

ETUDE CLINIQUE

LA FATIGUE DU MYASTHENIQUE

GOLDFLAM observa le premier et décrivit sous le terme « d'apocannose » l'épuisement rapide de la contraction musculaire.

Demande-t-on au malade de presser un dynamomètre, le premier effort est normal, mais la force musculaire décroît à chaque nouvelle contraction et très vite elle disparaît totalement, la main retombe inerte. Après quelques minutes de repos ou davantage, la force musculaire reparaît de nouveau et s'épuise de la même manière.

Ce fait primordial sur lequel repose en majeure partie la définition même du syndrome myasthénique est aisément contrôlable en clinique par les épreuves les plus variées. Il fut étudié de manière plus précise au moyen des courbes ergographiques par MARINESCO, CEDRANGOLOS, DANA, BIRKMAYER, SACKER et d'autres.

Dans l'ensemble, la rapidité de l'épuisement, le temps nécessaire à la réparation, sont proportionnels à la gravité du syndrome.

Certains auteurs (MENDEL) considèrent que la force des groupes musculaires presque continuellement en action peut être diminuée de manière persistante, ce qui traduit un état de fatigue permanente; par exemple les muscles de la nuque.

Certains même, RAYMOND, CURSCHMANN, pensent que dans un syndrome myasthénique grave, le temps de récupération peut être tellement long que toutes les transitions existent entre fatigabilité, paresie, et même paralysie. Cette remarque qui est le point de départ de beaucoup d'interprétations abusives ne peut être admise sans les plus grandes réserves.

La force musculaire au repos est normale; ce premier caractère fondamental doit être exigé avec la plus grande rigueur; et l'examen clinique ne doit être entrepris que sur un malade con-

venablement reposé. Nous insisterons à nouveau sur cette nécessité dans notre étude électrophysiologique.

Mais cette fatigabilité qui constitue le symptôme majeur de la myasthénie n'est pas suffisante pour en affirmer le diagnostic. Elle se rencontre également dans d'autres états pathologiques : maladies d'Addison, de Basedow, certaines affections nerveuses : les polioencephalites par exemple.

Aussi le diagnostic de syndrome d'ERB-GOLDFLAM exige-t-il certains caractères très spéciaux :

L'intermittence de la fatigabilité, son évolution capricieuse, avec des variations imprévisibles sont un fait essentiel. Elle est peu marquée au réveil, s'accroît le soir, s'accuse parfois après les repas. Elle varie sans raison apparente, d'un jour à l'autre, et au cours d'une même journée. Les variations se retrouvent encore dans les formes les plus graves. L'évolution générale du syndrome myasthénique témoigne de la même inégalité. La maladie apparaît, disparaît parfois pendant des années, et cet ensemble d'améliorations, d'aggravations, de rémissions est un des aspects fondamentaux du syndrome d'ERB-GOLDFLAM.

L'inégale répartition topographique de la fatigue est aussi caractéristique et se retrouve même dans les formes les plus graves. Le plus souvent les muscles de l'œil et des territoires bulbaires sont atteints avec prédilection, d'où le terme de myasthénie bulbaire. Parfois aussi d'autres muscles sont touchés sans que l'on puisse invoquer habituellement un surmenage professionnel. Il est également très important de noter que la fatigue de groupes musculaires en apparence indemnes ou moins atteints retentit électivement sur les muscles les plus touchés, alors même que ceux-ci n'effectuent aucun travail. Ce fait fut observé par BUZZARD, LAQUER, GROCCO, BOURGEOIS, LANARI, WALKER et par nous-mêmes dans plusieurs cas.

Tels sont les caractères les plus constants sur lesquels se fonde la description clinique de la maladie.

Fidèle aux premières conceptions nous n'avons envisagé jusqu'ici que la fatigue du muscle strié, seule caractéristique pour OPPENHEIM. Dans les années qui suivirent, la définition du syndrome myasthénique s'étendit considérablement. Ainsi ALBERTONI invoque un épuisement des appareils nerveux à activité intermittente et un état de fatigue continue des appareils à activité

constante. Cette définition englobe des troubles sensitifs, intellectuels, psychiques.

Nous ne pouvons souscrire à une telle généralisation du syndrome myasthénique, qui va contre la très grande majorité des faits cliniques observés.

2. — LES CARACTERES TOPOGRAPHIQUES DE LA FATIGUE

Les signes oculaires

L'atteinte oculaire est de beaucoup la plus fréquente et la plus constante, elle frappe électivement la musculature externe.

Le ptosis habituellement bilatéral prédomine presque toujours d'un côté. Il varie au cours de la journée. Absent au réveil, il apparaît à la fatigue au cours de la matinée. Il s'extériorise à l'épreuve de la lecture. Lorsqu'il est très marqué, il entraîne une attitude particulière : La tête est rejetée en arrière, le front plissé, le sourcil relevé. Cette compensation entraîne une fatigue supplémentaire des muscles de la nuque. Le ptosis augmente lorsque les extrémités distales des membres effectuent un certain travail et se fatiguent. LAQUER, BOURGEOIS, WALKER, ont déjà fait cette remarque. Nous avons retrouvé le même phénomène chez trois malades personnels.

La motilité du globe oculaire est souvent atteinte. Les muscles touchés sont, par ordre de fréquence décroissante :

Le droit interne, le droit supérieur, le droit externe.

Cette atteinte fugace n'apparaît parfois qu'à la fatigue d'où l'intérêt de faire lire le malade, de lui faire fixer un objet :

— Un état parétique se manifeste bientôt, qui s'accompagne parfois de secousses nystagmiques dans les positions latérales, et qui se traduit par de la diplopie.

Cette diplopie est souvent retrouvée à l'interrogatoire et prédomine tantôt sur le regard de loin, tantôt sur le regard de près.

Dans l'ensemble, la variabilité, la fugacité, l'intermittence de ces troubles oculaires sont des caractères majeurs qui défont

toute systématisation. Certains auteurs auraient observé parfois des ophtalmoplégies presque totales.

OPPENHEIM insistait sur l'intégrité de la musculature interne de l'œil, et la considérait comme une règle absolue.

Il semble bien cependant que l'on puisse formuler de nombreuses exceptions.

Ainsi MARKELOFF, KOSJEWNIKOFF, V. KETLY, RENEKI, KOLLARITS, ont observé un épuisement de l'accomodation. MARKELOFF, RENEKI, GROCCO, VON KETLY, BOLDT, NEVIN, KINT, MENDEL, BOURGEOIS, ont signalé un épuisement de la contraction pupillaire à la lumière.

Chez une de nos malades Mme Gr..., la pupille se contractait à la lumière mais se dilatait aussitôt.

Plus discutables sont les faits rapportés par DUMAREST, EULENBURG, qui n'observent aucune réaction pupillaire à la lumière, ni à l'accomodation. CURSCHMANN au stade ultime d'une myasthénie grave rapporte le même fait.

L'exophtalmie attribuée à la parésie des muscles orbitaires serait plus souvent en rapport avec une maladie de Basedow.

Certains croient pouvoir observer des paralysies de fonction, ainsi FRANCESCHETTI, JAENCH, BIELCHOWSKY, CURSCHMANN. Il paraît bien difficile de les admettre dans le cadre d'une forme pure de myasthénie.

Ajoutons que le fond d'œil, le champ visuel, l'acuité visuelle sont intacts.

La mimique

L'atteinte des muscles de la face donne au visage du myasthénique une expression particulière :

Le faciès est hébété, atone. Souvent le sourcil relevé, le front plissé contrastent avec la chute de la commissure buccale qui accentue les plis nasogéniens.

Dans l'ensemble on note avec une certaine fréquence l'atteinte inégale des territoires supérieur et inférieur.

L'orbiculaire de la paupière peut être atteint et après plusieurs essais apparaît l'incapacité d'une occlusion complète.

Parfois existe même un certain degré de lagophtalmie. *ERR*, dans ses trois cas avait souligné l'intégrité du facial inférieur. Dans d'autres cas, au contraire, s'observe un aspect de ricanelement nasal: lèvre supérieure relevée, lèvre inférieure tombante.

Si l'on demande au malade de siffler ou souffler, le trouble myasthénique se révèle:

Peu à peu la bouche s'entr'ouvre, laissant s'écouler la salive.

Parfois s'objective une prédominance unilatérale passagère.

Dans l'ensemble, les troubles de la mimique accusent les mêmes variations, la même intermittence qui ont déjà été signalées.

Phonation

Les troubles de la phonation sont parfois très précoces dans l'histoire de la maladie.

S'il n'est pas rare de noter dès le début de l'examen un certain degré de nasonnement, il est habituellement nécessaire, pour le faire apparaître, de provoquer la fatigue, par la lecture à haute voix ou en faisant compter.

Au début de l'épreuve, la voix est souvent claire et distincte, mais bientôt elle prend un timbre nasal, devient incompréhensible, s'assourdit et s'éteint.

Après un repos suffisant, elle redevient normale.

L'analyse du trouble observé révèle la part prépondérante du voile du palais.

Celui-ci ne s'élève que de plus en plus difficilement, si l'on fait prononcer la voyelle *A*, puis il retombe, inerte.

Parallèlement, le réflexe du voile s'affaiblit et peut disparaître complètement.

Ce fait fut constaté dès les premières observations par *REMAK*, *SHAW*, *SUCKLING*, *FEINBERG*, *GOLDFLAM*, *MAILHOUSE*, *CAMPBELL* et, plus récemment, par *KESCHNER* et *STRAUSS*.

Il s'agit d'ailleurs d'un trouble plus complexe et qui traduit aussi la fatigue anormale de l'orbiculaire des lèvres, de la langue, du larynx.

Des parésies ont été observées à l'examen laryngoscopique

par SEMMERING et HUSTING, HOPPE, DRESCHFELD, BERNHARD, PULAY.

La toux peut s'assourdir, un mucus épais encombre la gorge, faits sur lesquels ont beaucoup insisté les auteurs Nord-Américains dans les formes sévères de la maladie.

Mastication et Déglutition

La fatigabilité des masticateurs est un des éléments les plus caractéristiques du syndrome myasthénique. Au début du repas, la mastication est normale, puis elle se ralentit, elle s'épuise. Des pauses sont indispensables, et le temps nécessaire à l'absorption du plus frugal repas, s'allonge considérablement. Beaucoup de sujets ont dû renoncer aux aliments solides, et ce seul trouble peut entraîner un état de dénutrition accusé.

Les troubles de la déglutition sont avec les signes respiratoires, l'élément le plus grave du tableau clinique.

Des études radiologiques récentes faites par DAHM et SCHORRE ont permis d'en préciser le mécanisme et la participation des orbiculaires des lèvres, du voile du palais, de la langue, des muscles du pharynx.

L'atteinte du voile du palais est ici encore prédominante et le reflux des liquides par le nez est habituel; mais la déglutition des solides est parfois gênée: le bol alimentaire s'arrête dans le pharynx.

Il est à peine besoin de souligner la gravité de ces troubles:

— l'inanition retentit sur le syndrome myasthénique qu'elle aggrave;

— la chute de particules solides dans les voies aériennes peut déterminer des broncho-pneumonies de déglutition.

— parfois même le bol alimentaire vient obstruer les voies respiratoires, entraînant l'asphyxie.

Très souvent, au cours des syndromes myasthéniques graves il faudra recourir à l'alimentation par la sonde.

Respiration

L'essoufflement rapide est constaté facilement au moindre effort.

Kurt MENDEL observe à la radioscopie thoracique, que l'excursion du diaphragme diminue après chaque inspiration forte.

LEVI, LAQUER ont observé la diminution de l'ampliation thoracique après l'effort et ceci vient encore souligner le fait très général de la fatigue à distance.

Les crises dyspnéiques sont de beaucoup les accidents les plus graves de la maladie et représentent la terminaison habituelle des formes sévères.

Ils sont parfois provoqués par l'effort, ou par un repas au cours duquel le bol alimentaire s'engage dans les voies aériennes, ou par la chute de la langue en arrière (STRUMPELL), parfois par un examen laryngoscopique (SUCKLING), ou l'introduction d'une sonde œsophagienne (OPPENHEIM).

Mais très souvent ils surviennent sans cause apparente, quelquefois même au cours d'une amélioration générale du syndrome myasthénique.

Le malade est anxieux, immobile.

La respiration est superficielle, rapide, ou ralentie, les muscles inspireurs accessoires sont tendus, les veines turgescentes, les lèvres cyanosées.

Cette agonie peut se prolonger plusieurs heures. Mais souvent aussi le malade expectore un mucus épais et la respiration redevient normale.

Ces accidents traduisent non seulement l'atteinte du larynx, mais aussi celle de tous les muscles respiratoires.

Par leur brutalité, leur gravité, ils ont fait suggérer par certains auteurs une atteinte bulbaire.

Mais les lésions hémorragiques découvertes à l'examen anatomique, s'expliquent aussi par l'asphyxie.

Dans l'ensemble, la topographie du syndrome myasthénique

Le cou, le tronc, les membres

Si les signes bulbaires sont au premier plan, le syndrome de fatigue pathologique s'étend à la totalité des muscles volontaires, justifiant le terme de myasthénie bulbospinale.

La fatigue des muscles de la nuque et du cou est très caractéristique. Elle est déjà notée dans les observations d'ERB.

Cette prédominance singulière s'explique par l'effort permanent des muscles de la nuque (STRUMPELL, MENDEL).

Les muscles du tronc ne sont pas épargnés et dans les formes graves, le malade ne peut se relever seul, ni même s'asseoir, ni se retourner dans son lit.

Au membre supérieur, l'extrémité proximale est particulièrement touchée. Après plusieurs mouvements d'abduction, le bras retombe inerte.

Très souvent le sujet ne peut se coiffer seul.

Dans d'autres cas, l'atteinte prédomine sur les extrémités. Il ne semble pas cependant que l'on puisse invoquer une prédisposition professionnelle.

ALTSCHUL étudiant l'écriture observe une certaine fréquence de la macrographie à la fatigue.

La fatigue des membres inférieurs peut se produire brusquement, dérochement des jambes qui est parfois le premier signe de la maladie.

Souvent elle est plus progressive, oblige le malade à s'arrêter dans sa marche, fait comparé par MENDEL à la claudication intermittente. Une étude plus complète de la marche fut faite par BIRKMAYER qui note un allongement considérable de la phase d'appui du membre. La démarche du myasthénique peut ressembler parfois à celle du myopathique et nous y reviendrons à la discussion des rapports entre les deux maladies.

Signalons enfin que l'ataxie fut observée une fois par CURSCHMANN. Nous ne l'avons retrouvée ni sur nos malades, ni dans aucun autre cas publié.

Dans l'ensemble, la topographie du syndrome myasthénique

est des plus irrégulières, et défie toute systématisation neurologique.

HEERNU rapporte un cas de myasthénie en apparence unilatérale et gauche. En fait, l'hémiface droite présentait également une fatigue anormale, et l'atteinte pharyngée était bilatérale.

3. — L'EXAMEN NEUROLOGIQUE

Démontre l'absence clinique de toute atteinte organique en foyer du système nerveux.

Les réflexes tendineux sont variables souvent vifs mais symétriques.

L'abolition d'un réflexe ne peut s'affirmer sans les plus grandes réserves; le sujet doit être examiné au repos.

De très nombreux auteurs, MARKELOFF, STRUMPELL, CURSCHMANN et d'autres, ont signalé l'épuisement du réflexe rotulien par percussions successives. Ce symptôme qui traduit la fatigue du quadriceps crural est loin d'être constant.

Les réflexes cutanés, cornéen, pharyngien, vélopatin, sont également normaux sur le sujet reposé.

L'existence d'atrophie musculaire fut très discutée, nous les retrouverons aux formes de transition.

Le tonus musculaire n'est pas modifié dans la forme pure de la maladie.

Les troubles sensitifs font défaut.

Les premières observations signalaient avec une certaine fréquence des douleurs de la nuque et des bras. Ce caractère s'est révélé très inconstant par la suite. Les auto-observations médicales très complètes cependant sur ce chapitre, n'y attachent pas une importance primordiale: HASSENBERG, BRIEGLER, MOEHLIG, HEDGEWORTH, KUH et BRAUDEL.

Des troubles de la sensibilité objective, véritable épuisement des sensations tactiles comparables à la fatigue musculaire furent décrites par quelques auteurs, MARKELOFF en particulier. Nous avons déjà formulé les restrictions indispensables. Ces phéno-

mènes paraissent déborder le cadre de la myasthénie vraie. Un facteur d'appréciation personnelle intervient dans leur analyse et leur enlève beaucoup de valeur.

Les fonctions intellectuelles et psychique sont intactes. La dépression signalée par quelques auteurs s'explique par la gravité de la maladie.

Le liquide céphalo-rachidien est toujours absolument normal.

4. — L'EXAMEN GENERAL

Il est habituel d'observer un léger abaissement de la tension artérielle, une tachycardie modérée. L'auscultation, les orthodiagrammes, les électrocardiogrammes ne révèlent habituellement aucune anomalie.

Bien que l'on ait pu décrire les lymphorragies du myocarde, les signes cardiovasculaires n'occupent dans le tableau clinique qu'une place de second plan.

Il en est ainsi des troubles digestifs: constipation opiniâtre.

Quelques troubles urinaires: asthénie vésicale, incontinence, pollakiurie.

Tous ces symptômes sont inconstants. Confirmée par le grand nombre d'observations publiées aujourd'hui, la conception d'OPPENHEIM reste vraie: la myasthénie prédomine au muscle volontaire.

L'eosinophilie sanguine.

Elle se montre assez fréquente lorsqu'elle est recherchée. Une observation ancienne de RENEKI signalait déjà 6 % d'eosinophiles. BOURGEOIS la retrouve trois fois sur cinq cas entre 12 et 11 (1%. VASILISSOU, 4 fois sur 6. MURRAY dans un cas. Nous l'avons noté également dans quelques cas. Elle paraît donc présenter un certain intérêt lorsque toute

cause d'erreur a été écartée et en premier lieu les parasites intestinaux.

5. — L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE D'ERB-GOLDFLAM

Les modes de début. -- Habituellement progressif. Parfois subit.

	1900 OPPENHEIM	1900 CAMPBELL	1939 VIETS	1937 KENNEDY
Ptosis Diplopie	30	24	42	36
Dysphagie, Dysarthrie	20	16	16	9
Facial	6	6	—	5
Cou, nuque	6	4	4	1
Membres	16	15	24	24
Fatigue générale	5	1	13	11
Varia		7	1	2
Nombre de cas	57	60	76	87

Ce tableau donne dans les deux premières colonnes (OPPENHEIM et CAMPBELL) les symptômes de la première poussée. Dans les deux dernières (VIETS, KENNEDY), le premier symptôme de la maladie.

Le tableau ci-joint révèle l'extrême fréquence du début oculaire de la maladie. La dysarthrie, la dysphagie, bien que très caractéristiques, sont sensiblement moins fréquentes. Il faut noter également que les membres sont aussi souvent atteints que les territoires bulbaires.

La fréquence du début par une fatigue générale sans signes objectifs n'est pas négligeable et sera d'un diagnostic très difficile aussi longtemps qu'elle reste isolée: deux ans dans une observation citée par OPPENHEIM.

KENNEDY et MOERSCH, étudiant le temps écoulé entre l'apparition des signes subjectifs et celle de la première constatation objective notent :

- dans 26 cas un mois,
- dans 29 cas entre un mois et un an,
- dans 16 cas entre un et deux ans.

Aussi le diagnostic au début est-il très difficile. Les auteurs Nord-Américains estiment qu'il n'est fait en moyenne que deux ans après l'apparition des signes initiaux. Nous verrons en étudiant les formes lentes que cette méconnaissance de la maladie peut persister pendant des dizaines d'années.

Le caractère évolutif est, en effet le meilleur élément de diagnostic. Celui-ci ne manquera pas d'être révisé à la première ou à la deuxième rechute, lorsque le tableau clinique s'enrichit, lorsque s'ébauche ce rythme évolutif si caractéristique de la maladie, fait d'une succession capricieuse, d'amélioration et d'aggravations, de rémissions et de rechutes.

C'est un élément de première importance.

Les 58 malades d'OPPENHEIM présentent au total plus de 75 rémissions, dont une de 14 ans, 2 de 3 ans, plusieurs de plus d'un an.

KENNEDY note dans sa statistique

— 27 malades totalisaient: 43 rémissions complètes avec reprise de l'exercice de la profession antérieure. Il observe des rémissions de 4, 7, 15 ans, bien que la majorité n'atteigne pas un an.

— 13 malades présentèrent: 17 rémissions partielles de moins d'un mois à 16 ans.

La majorité: moins de 6 mois.

Ces *rémissions*, de durée variable, peuvent être totales ou seulement partielles.

Elles expliquent souvent certains résultats apparents de nombreux traitements. Le fait joint à la lenteur de l'évolution dans certains cas, justifie la nécessité d'un très long recul pour juger une thérapeutique nouvelle; et cette règle n'est presque jamais respectée.

Les *rechutes* sont presque toujours spontanées.

Parfois une infection intercurrente même la plus banale peut les favoriser. Ainsi dans son autobservation le Dr. HEDGEWORTH

signale qu'elle prit l'habitude de séjourner l'hiver à la montagne en sanatorium, afin d'éviter les infections pulmonaires saisonnières qui exerçaient une influence désastreuse sur l'évolution de sa maladie.

Dans d'autres cas les paroxysmes paraissent rythmés par le cycle menstruel comme chez deux de nos malades G... et Par...

Les grossesses favorisent ou espacent les rechutes et ces divergences s'observent parfois chez la même malade. Nous discuterons d'ailleurs le rôle de ces facteurs en étudiant la pathogénie de la maladie.

La rechute représente habituellement un enrichissement du syndrome. Dans certains cas moins fréquents le trouble pathologique reste localisé aux mêmes territoires. Des groupes musculaires frappés à une rechute précédente peuvent être indemnes.

La *durée générale* de la maladie est difficile à apprécier, en raison de sa discontinuité.

La possibilité de rémissions très longues ne permet pas d'affirmer la guérison.

On ne peut que citer des chiffres extrêmes WIDAL, MARINESCO 14 jours, DORENDORF 29 jours; ces faits d'évolution suraiguë sont exceptionnels, des évolutions moyennes se sont étendues sur 5 ans 7 ans et 10 ans.

Mais on connaît les chiffres extrêmes de 15 ans DRESCHFELD — 35 ans, CAMUSET — 50 ans, CURSCHMANN.

C'est dire la difficulté d'apprécier les statistiques d'autant plus qu'un épisode initial très fruste a pu être oublié au cours d'une aussi longue évolution.

Terminaison.

La mort est due dans la règle aux paroxysmes dyspnéiques — parfois à une bronchopneumonie de déglutition.

Ces accidents mortels peuvent d'ailleurs survenir inopinément au cours d'une amélioration et même d'une rémission.

De toute ceci résulte qu'il est presque impossible de formuler un pronostic :

Des états en apparence très graves s'améliorent parfois de manière inespérée.

La mort en quelques heures peut survenir au cours d'une rémission.

La maladie évolue parfois en quelques semaines ou quelques mois.

Inversement l'évolution peut-être si lente que le malade succombe à une affection toute différente, 10 fois sur 87 malades de KENNEDY. 12 fois sur 82 malades de BOOTHBY.

CHAPITRE II

LES FORMES LENTES, LOCALISEES, INCOMPLETES DE MYASTHENIE

Le diagnostic très difficile au début de la maladie, est revisé à la deuxième ou à la troisième atteinte, lorsque s'ébauchent le rythme évolutif si caractéristique ou une fatigue bulbaire très évocatrice de la maladie d'Erb.

Mais il est des formes d'évolution très lente où l'incertitude est de plus longue durée, parce que les rémissions sont durables et totales, parce que le syndrome myasthénique ne s'enrichit pas à de nouvelles reprises, mais paraît au contraire se localiser sur certains groupes musculaires, en épargnant les territoires bulbaires.

Ainsi pourrait-on admettre des formes localisées de myasthénie, plus particulièrement aux extrémités ou à la musculature oculaire, sous condition d'une généralisation ultérieure mais parfois très tardive.

1°) MYASTHENIE DES EXTREMITES

Il est fréquent, même dans les formes les plus typiques de syndrome d'ERB de voir, au début de la maladie, le trouble pathologique se restreindre aux membres.

Il en fut ainsi pendant 6 mois dans 1 observation de PINELLES. 8 mois chez un malade d'OPPENHEIM. 9 mois chez celui de SILBERMARK, un an chez celui de MURRI, 3 ans et demi chez celui de SUCKLING.

De même, RAUTENBERG, GRUND, MURRI, STRUMPELL observèrent une atteinte isolée des membres.

Dans la plupart de ces cas le diagnostic fut confirmé sur l'association ultérieure de troubles oculaires ou bulbaires; ainsi dans le cas de HEY qui évolua pendant 7 ans sous l'aspect d'une fatigabilité des membres. NEGRO décrit des formes périphériques de myasthénie.

Plus curieuse encore est l'observation de MULLER, qui rapporte sous le nom de myasthénie des extrémités, une fatigabilité isolée des membres évoluant en trente ans :

— Fatigue intermittente à la marche pendant 8 ans puis rémission totale de 18 ans, nouvelle rechute pendant 4 mois et de nouveau reprise un an plus tard; à cette époque fut constatée une réaction de Jolly caractéristique; un an après la fatigue apparaît aux membres supérieurs. — Aucune atteinte des nerfs crâniens pendant toute la durée de l'évolution.

MULLER affirme qu'il s'agit d'une myasthénie d'évolution extrêmement lente. Le fait ne saurait surprendre si l'on considère les chiffres extrêmes indiqués par certains auteurs. D'autre part l'atteinte bulbaire si elle est très caractéristique ne paraît pas indispensable au diagnostic. Il y a trop d'exemples de formes spinales de myasthénie (BERIEL) pour qu'il soit possible de les exclure du cadre du syndrome d'ERB.

CURSCHMANN pense que ces variétés sont beaucoup plus fré-

quentes qu'on ne l'admet généralement parce que le diagnostic n'en est pas porté.

L'absence de troubles trophiques, de modifications des réflexes, de perturbations des réactions électriques, l'allure, inégale, capricieuse, l'asthénie, sont autant d'éléments qui invitent au diagnostic de pithiatisme.

L'étude minutieuse des antécédents recherchera un trouble oculaire ou bulbaire passager, l'examen clinique et électrique analyseront les caractères particuliers de la fatigabilité, et permettront un diagnostic correct, surtout si l'on a la notion de rémissions au cours d'une évolution très lente.

2) FORMES OCULAIRES PURES DE MYASTHENIE ET OPHTALMOPLÉGIES PÉRIODIQUES

Le même problème peut être soulevé en présence de certaines variétés de troubles oculaires.

Nous avons déjà souligné la très grande fréquence du début oculaire dans les formes les plus typiques. Mais aussi longtemps que le trouble est purement oculaire le diagnostic reste très difficile.

KUHN observe une forme oculaire pure pendant 4 mois.

STERLING pendant un an, ROSENHECK 5 ans.

Il est des évolutions encore plus lentes : MAC KENDREE rapporte un cas qui se limite pendant 16 ans à la musculature oculaire, KARPLUS 17 ans, SCHEFFER 42 ans. — Dans tous ces cas le diagnostic ne fut porté que sur l'apparition ultérieure de signes bulbaires.

CURSCHMANN voit se constituer une myasthénie typique chez une femme de 65 ans qui présentait depuis la puberté des paralysies oculaires intermittentes.

Ces cas analogues furent rapportés par GOLDFLAM — FAMUSAT — PETERS — CAMUSET — WILDBRAND — SAENGER — HOCHÉ — GOLDZIEHER.

Ainsi certains auteurs rapportent à la myasthénie des formes purement oculaires :

SILBERMANN n'hésite pas à porter le diagnostic de maladie d'ERB, en présence de deux malades avec atteinte purement oculaire, évoluant, l'un depuis 54 ans, l'autre depuis 30 ans, sans aucun autre trouble. Il insiste sur l'évolution extrêmement lente avec des rémissions complètes qui peuvent atteindre des dizaines d'années.

Peut-on dans ces conditions rapporter à la myasthénie tous les faits de paralysies oculaires périodiques ?

EISENLOHR l'admettait, tandis qu'OPPENHEIM se refusait à une telle conception.

Un mémoire de GARCIN sur les paralysies oculaires périodiques permet de reprendre cette discussion sur des bases nouvelles.

Il faut faire une place à part aux migraines ophtalmoplégiques, à cause de leur aggravation progressive, de leur tendance à devenir continues avec récédive toujours sur le même nerf, et des lésions basilaires minimales aux rares autopsies.

Bien différentes sont les paralysies oculaires récidivantes et alternantes, avec rémissions totales association fréquente de l'atteinte, des troisième et sixième paires.

GARCIN rapporte ainsi un cas de paralysie alternante évoluant pendant 11 ans, avec deux poussées par an frappant certaines branches des oculomoteurs souvent des deux côtés à la fois.

SPILLER, CORNELIA DE LANGE, PARENTEAU, BIELCHOWSKY, VALUDE et FROGE ont observé des cas identiques.

GARCIN rapproche ces faits de certaines paralysies périodiques dont on sait la parenté avec la myasthénie.

Il nous paraît bien difficile de tracer une frontière entre ces faits et la myasthénie oculaire. Certes on ne manquera pas de rechercher l'atteinte d'un autre territoire qui orienterait vers le diagnostic. Mais elle peut n'apparaître que 40 ans plus tard et son absence ne permet pas de conclure.

Tous les cas intermédiaires peuvent être observés, entre paralysie oculaire périodique et myasthénie.

CHAPITRE III

MYASTHENIE ET MYOPATHIES PRIMITIVES

Les caractères fondamentaux des myopathies primitives progressives les opposent nettement à la myasthénie.

Rappelons seulement :

- L'importance du facteur héréditaire;
- Le début dans le jeune âge;
- L'évolution lentement progressive avec des périodes stationnaires parfois longues, mais pas de retour à la normale;
- L'existence d'atrophie musculaire, parfois d'aspect pseudo-hypertrophique;
- Les réactions électriques très différentes avec fréquence de la contraction myotonique;
- L'importance des troubles métaboliques sur lesquels nous reviendrons.

Malgré ces distinctions fondamentales il n'est pas rare que la myasthénie puisse revêtir une allure pseudo-myopathique — (FUCHS — LARUELLE, etc...).

Ainsi lorsque la fatigabilité prédomine sur le tronc ou la racine des membres, on peut observer la démarche de canard, et le mode de relèvement si caractéristique du sujet qui en quelque sorte grimpe sur lui-même. Il n'est pas jusqu'au visage qui ne puisse se rapprocher du faciès myopathique par son hébétude et le rire transversal.

En fait il ne s'agit dans ces cas que d'une apparence myo-

pathique, les modifications musculaires, les réactions électriques myotoniques font défaut. Le diagnostic parfois délicat au premier abord est rapidement révisé.

Beaucoup plus intéressants et d'ailleurs infiniment plus rares sont les syndromes myasthéniques signalés au cours de myopathies authentiques.

Ces faits ont été rapportés par LAQUER KENNEDY, par STCHERBAK et FUCHS qui observent la coexistence d'amyotrophie et de pseudo-hypertrophies musculaires.

MAGE et MOLDAVER signalent chez un myxœdémateux, porteur d'une tumeur calcifiée du médiastin, l'association d'atrophie avec augmentation des chronaxies et contraction myotonique, et de fatigabilité clinique et électrique, analogue au syndrome myasthénique.

Nous citerons à titre d'exemple 2 observations résumées l'une de DELBECKE et VAN BOGAERT (*Résumée*). (Journal Belge de neurologie et psychiatrie, 1925, p. 719).

La maladie débute à l'âge de 24 ans par ptosis bilatéral et fatigue anormale de la mastication et de la déglutition. Les muscles du cou sont atteints trois ans plus tard. Puis ceux des membres supérieurs, du tronc, des membres inférieurs deux ans après.

L'épuisement à l'effort est très caractéristique dans tous les territoires atteints : ainsi la diplopie apparaît à la lecture. De nombreuses pauses sont nécessaires au cours d'un repas. De même fatigabilité des membres.

Parallèlement l'examen relève une atrophie très étendue prédominante à l'extrémité des membres et à la face. Les muscles atrophiés présentent sur certains faisceaux une réaction de dégénérescence partielle, sur d'autres l'inexcitabilité galvanique et faradique est totale.

Les auteurs concluent : — « ... soit myopathie à localisation distale, à début oculo masticateur et pharyngien avec RD et phénomènes myasthéniques importants... soit myasthénie a forme amyotrophique à évolution prolongée à tableau clinique incomplet... ».

DE ULHÔA CINTRÀ et NAVAJAS (Résumée).

(Ann. Paul. med. cir., V. 37, n° 4, p. 635, Avril 1939).

Homme. Début à l'âge de 20 ans par diplopie et ptosis à l'effort, disparaissant au repos, avec des variations journalières. Au cours des deux années qui suivirent apparurent une faiblesse des membres supérieur et inférieur gauches, avec dérobement jambe gauche et secondairement atteinte analogue du côté droit.

L'examen, deux ans après le début note le ptosis bilatéral et la diplopie s'accroissant à la fatigue, une atrophie très nette de la ceinture scapulaire gauche et du bras gauche avec disparition des réflexes stylo-radiaux des deux côtés.

L'atrophie musculaire envahit le côté droit et se manifeste par une diminution de la force musculaire et la fatigabilité.

Une biopsie faite sur le quadriceps crural gauche permet de porter le diagnostic de myopathie. Ajoutons qu'il existe une créatinurie importante 1 gr. 80 dans les 24 heures.

Une épreuve à la prostigmine fut pratiquée sur laquelle nous reviendrons.

L'auteur conclut :

Myopathie primitive et syndrome myasthénique.

Ces deux cas présentent plusieurs caractères communs :

Même début par fatigue oculaire

Même développement ultérieur progressif d'une amyotrophie généralisée.

Dans les deux cas le diagnostic de myopathie progressive primitive ne paraît pas douteux :

- l'évolution progressive et sans rémissions;
- le développement d'une atrophie musculaire très accusée;
- la présence dans le premier cas de troubles électriques, dans le deuxième les résultats de la biopsie, ne peuvent laisser aucun doute.

Par contre le diagnostic de syndrome myasthénique qui repose avant tout sur la fatigabilité isolée dans le domaine des muscles oculaires, nous paraît beaucoup plus discutable.

Il est en effet malaisé d'affirmer l'authenticité d'un syndrome myasthénique clinique sur un muscle atrophié, ou en voie d'atrophie. LAQUER commentant des faits analogues déclare que dans ces cas la fatigabilité est un signe précurseur de l'atrophie.

Certes l'atrophie musculaire n'est pas exceptionnelle au cours de myasthénie typique.

Il n'en est pas moins vrai que dans les faits que nous venons de citer, l'authenticité du syndrome myasthénique ne pourrait être acceptée sans réserve que si l'on pouvait affirmer que la musculature externe de l'œil et les territoires bulbaires sont toujours indemnes au cours des myopathies primitives progressives. Il n'en est pas ainsi.

ELLIOT rapporte un cas de dystrophie musculaire progressive ayant débuté par du ptosis une limitation de l'excursion des globes oculaires et même une paresse de la contraction pupillaire à la lumière, maladresse de la langue sans atrophie.. Secondairement apparaît une atrophie des muscles du cou puis de la racine des membres supérieurs.

Des faits analogues se retrouvent dans la littérature :

LANDOUZY et DEJERINE rapportent dans un cas de myopathie une atrophie de la langue.

HOFFMANN, Pierre MARIE ont observé le ptosis, l'atrophie des masticateurs et ont pu parler de formes bulbaires de myopathie.

Certes, il s'agit là de faits exceptionnels (DEJERINE); mais leur fréquence est-elle inférieure à celle des cas que nous signalons ? Il ne le semble pas.

En fait les caractères des deux maladies s'opposent trop nettement pour que l'on puisse envisager des formes intermédiaires. Mais il faut reconnaître que l'atrophie musculaire survenant au cours d'une myasthénie typique pose des problèmes très difficiles, ainsi que nous le verrons au prochain chapitre.

CHAPITRE IV

MYASTHENIE ET SYNDROMES NEUROLOGIQUES

ERB isolant les premiers cas de myasthénie leur reconnaît une origine vraisemblablement bulbaire mais n'apporte aucun examen anatomique. Les observations qui suivirent HOPPE — OPPENHEIM insistent sur l'intégrité du système nerveux. Le problème des rapports entre la myasthénie et les maladies du système nerveux paraissait résolu.

En fait dès les années suivantes, la discussion s'engage sur les frontières de la myasthénie et de la Poliencéphalite, parce que les progrès des méthodes histologiques permirent de découvrir des lésions très minimes du névraxe dans certains cas de myasthénies authentiques.

Des divergences apparaissent dans la description du syndrome d'ERB-GOLDFLAM, en particulier au sujet des atrophies musculaires.

OPPENHEIM se refuse à les admettre dans le tableau clinique de la myasthénie pure et pour cette raison classe parmi ses cas douteux, le deuxième malade d'ERB qui présentait une atrophie des masseters et de la langue avec fibrillations.

A la même époque CAMPBELL et BRAMWELL dans leur mémoire sur la myasthénie grave font une place importante aux atrophies musculaires.

L'amyotrophie est en effet signalée par de nombreux auteurs : GRIESE et SCHULTZE, DE MONTEL, VON KETLY la retrouvent avec une certaine fréquence. Elle est également rapportée dans les

observations de JENDRASSIK, de BRISSAUD et LANTZENBERG, DE LAQUER et WEIGERT.

CLAUDE et PORAK rapportent une atrophie des muscles de la nuque des sternocleidomastoïdiens, des trapèzes avec perturbation des réactions électriques. CLOVIS VINCENT et CLAUDE, une atrophie des sterno cleido mastoïdiens et des trapèzes avec réaction de dégénérescence. FUCHS une atrophie des interosseux. L'atrophie linguale avec réaction de dégénérescence est constatée par KOSJEWNIKOFF, par REMAK et LIEFMANN. STIEFFEL note des fibrillations musculaires sans atrophie. De nombreuses observations furent publiées. MARKELOFF l'observe 2 fois sur 7 cas personnels et la retrouve 28 fois sur 200 cas publiés.

Ainsi dans un nombre de cas assez restreint il est vrai mais qui présentent par ailleurs tous les caractères des myasthénies typiques, surviennent des atrophies.

Elles sont le plus souvent localisées, coïncident habituellement avec le territoire frappé par le syndrome myasthénique, s'accompagnent de troubles électriques, régressent ou persistent au cours de l'évolution.

Elles paraissent très différentes de l'amaigrissement parfois extrême des formes graves de myasthénie et des atrophies progressives myopathiques.

Beaucoup d'auteurs les rattachent à la myasthénie, voient dans leur existence la preuve d'une origine musculaire ou nerveuse de la maladie, invoquant à l'appui de leur thèse, soit les lésions histologiques du névraxe trouvées dans certains cas, soit les lymphorrhagies musculaires de BUZZARD.

En demeurant sur le seul plan clinique il faut reconnaître que l'atrophie musculaire pose un problème très difficile.

OPPENHEIM constatant une atrophie musculaire dans son cinquième cas le classe non sans hésiter dans les cas douteux avec présomption de poliencéphalite.

Une observation récente de ALAJOUANINE HORNET et THUREL rend bien compte de ces difficultés.

Polioencéphalite intermittente ou myasthénie ? (*Résumée*)
(Revue neurologique, T. 64, N° 1, juillet 1935).

Homme de 56 ans, entre à l'hospice de Bicêtre le 6 mars 1935.

1908 Ptosis gauche isolé pendant un mois et disparaît en quelques jours.

1916 15 jours après extraction d'un corps étranger minime de la cornée gauche, ptosis gauche diplopie et quinze jours plus tard faiblesse de l'extrémité des membres supérieurs.

Ptosis et diplopie disparaissent au bout d'un mois ; paralysie des membres supérieurs persiste pendant trois ans. Cette paralysie prédominait sur les extenseurs avec chute de la main et des doigts, mais portait également sur les fléchisseurs. Aucun autre signe neurologique. B. W. négatif dans le sang et le L. C. R. Traitement antisyphilitique sans résultat.

1919 La paralysie disparaît et le malade reprend son métier de tourneur métallurgiste.

1926 Nouvelle atteinte des membres supérieurs pendant un mois.

1934 Ptosis gauche diplopie puis ptosis droit. Un mois après faiblesse des membres supérieurs puis généralisation.

Mars 1935 :

Examen, ptosis bilatéral prédomine à gauche. Paralysie des droits supérieur et inférieur de l'œil gauche, paralysie du droit interne de l'œil droit. Pupilles, vision champ visuel, fond d'œil normaux. Paralysie des membres supérieurs à topographie radiculaire et distale. Atrophie musculaire modérée de l'avant-bras et de la main. Réflexes stylo-radiaux et cubito-pronateurs abolis.

Examen électrique : contractions lentes galvanotoniques dans le deltoïde, biceps, triceps, long supinateur des deux côtés. Pas de réaction de Jolly. L. C. R. normal.

Dans les mois suivants, les paralysies oculaires s'accroissent, l'atteinte des membres supérieurs est devenue globale avec disparition des réflexes tricipitaux et surtout une fatigue rapide se manifeste à la marche, mastication, déglutition, la voix est nasonnée. Cette fatigabilité varie d'un jour à l'autre.

Discutant le diagnostic, les auteurs retiennent en faveur de la polioencéphalomyélite.

l'atrophie musculaire, l'abolition des réflexes tendineux, la

topographie radiculaire des paralysies, les modifications des réactions électriques.

Par contre l'évolution intermittente, les variations quotidiennes des phénomènes paralytiques, sont en faveur de la myasthénie.

L'examen anatomique de ce cas publié dans la suite démontra qu'il s'agissait d'une myasthénie.

**

Les syndromes myasthéniques postencéphalitiques sont encore plus complexes.

SARBO, en 1922, rapporte l'observation d'un homme de 32 ans qui, plusieurs mois après une encéphalite à forme oculoléthargique présente une fatigabilité musculaire généralisée avec une réaction de Jolly caractéristique.

HIGIER rapporte également des faits analogues et insiste sur leur fréquence.

GROSSMANN publie trois nouveaux cas semblables. Il les distingue de la myasthénie vraie par l'absence de réaction de Jolly et de l'intermittence de la fatigue.

PAULIAN rapporte un cas très voisin du syndrome d'ERR par la prédominance bulbaire, et l'allure évolutive. L'antécédent encéphalitique était indiscutable.

GUILLAIN, ALAJOUANINE et KALT rapportent deux observations où le syndrome myasthénique s'associait à des séquelles postencéphalitiques: exagération des réflexes de posture, hypertonie, perte des mouvements automatiques associés, tremblement.

Ils insistent sur l'intérêt et la fréquence de ces cas, qu'ils distinguent de l'asthénie postencéphalitique habituelle, et des phénomènes myasthéniques localisés observés dans les mêmes conditions.

WIMMER et VEDMAND rapportent deux cas suivis pendant sept et huit ans. Le syndrome myasthénique était apparu après encéphalite. Ils étaient caractéristiques par leur prédominance bulbaire et leur évolution intermittente.

Est-il possible d'assigner des caractères particuliers aux syndromes myasthéniques post-encéphalitiques ?

GROSSMANN dans ses trois cas note qu'il ne s'agit pas d'une fatigabilité comparable à celle de la maladie d'ERB dont elle ne présente pas l'intermittence, les variations.

Les cas de PAULIAN et de WIMMER étudiés pendant plusieurs années présentent une évolution en tout point comparable à celle de la myasthénie pure.

L'absence de réaction de Jolly ne peut constituer un argument valable. Elle existait d'ailleurs chez la malade de PAULIAN.

L'atrophie musculaire localisée accompagnée de troubles des réactions électriques allant jusqu'à la réaction de dégénérescence totale fut trouvée dans tous leurs cas par GROSSMANN et WIMMER. Celui-ci les rapproche de certaines atrophies signalées dans les séquelles de l'encéphalite par lui-même et par LHERMITTE, KREBS, SICARD, LÉVY, GOLDMAN, atrophies des territoires bulbaires.

Mais ce caractère amyotrophique n'est pas constant, et il existe aussi, ainsi que nous l'avons vu, dans certaines formes de myasthénie vraie.

La paralysie des mouvements associés du regard aurait plus de valeur, en raison de sa fréquence dans les séquelles de l'encéphalite épidémique. Rappelons cependant que des faits identiques sont observés dans la myasthénie par FRANCESCHETTI, BIELCHOWSKY, JAENSCH, CURSCHMANN.

Les troubles pupillaires eux-mêmes ne sont pas un argument indiscutable.

Il ressort nettement de cette discussion que ce ne sont pas les caractères de la fatigue qui permettent de distinguer les syndromes myasthéniques postencéphalitiques de la maladie d'ERB. Seule la constatation d'un syndrome parkinsonien associé, la notion d'encéphalite antérieure, conservent une réelle valeur.

Ainsi, il est bien difficile sur les seules données de la clinique, d'éliminer a priori tout élément neurologique de la maladie d'ERB. Il faut admettre que certaines maladies du système nerveux s'accompagnent d'une fatigabilité très voisine de la myasthénie vraie.

CHAPITRE V

MYASTHENIE ET MALADIE DE BASEDOW

I. — L'ASSOCIATION DES DEUX MALADIES

L'apparition d'un syndrome d'ERB-GOLDFLAM typique chez des sujets atteints de maladie de Basedow fut signalée dès les premières descriptions de la myasthénie.

OPPENHEIM, dès 1900, en rapporte deux observations, un cas personnel et celui de REMAK. Il insiste aussi sur la fréquence d'exophtalmie, de tachycardie, ou d'une légère hypertrophie du corps thyroïde, dans des formes très typiques de myasthénie. OPPENHEIM conclut « ... nous devons accepter que la maladie de BASEDOW ou peut-être un trouble thyroïdien prédisposent à la myasthénie... »

BOUDON, dans sa thèse, apporte un cas personnel et cite les observations de GROCCO, de LOSER, de BRISSAUD et BAUER, et admet l'origine thyroïdienne de certaines formes de maladie d'ERB-GOLDFLAM.

* L'association des deux maladies fut souvent signalée :

Voss, 1903.

Femme de 22 ans. Goître exophtalmique, diplopie, paralysie faciale droite, parésie de la musculature externe de l'œil, fatigue généralisée.

MEYERSTEIN, 1904.

Femme de 33 ans, présentant un goître depuis 20 ans. A l'examen : goître exophtalmique. Ptosis, ophtalmoplogie externe complète à gauche.

BRISSAUD et BAUER, 1904.

Femme de 46 ans. Goître exophtalmique. Ptosis, fatigue voix et déglutition, puis asthénie intense généralisée.

RENNIE, 1908.

Homme de 27 ans. Goître exophtalmique et myasthénie grave.

RENNIE, 1913.

Femme de 30 ans. Goître exophtalmique. Ophtalmoplegie externe complète, reflux des aliments par le nez, et faiblesse des muscles de la nuque.

MAC KENDREE, 1914.

Femme. Maladie de Basedow. Ptosis, diplopie ophtalmoplegie, faiblesse musculaire généralisée, faiblesse de la voix, de la déglutition, de la mastication à début brusque.

HEUER, 1916.

Homme de 23 ans. Maladie de Basedow un an plus tard, ptosis, diplopie, fatigabilité de la mastication, de la déglutition et de la phonation.

JACKSON et BATES, 1923.

Homme de 26 ans. Exophtalmie avec faiblesse des muscles oculaires, fatigabilité de la parole et de la déglutition.

VEDSMAND.

Maladie de Basedow et myasthénie typique.

DUDGEON et URQUHARDT, 1926.

Maladie de Basedow et myasthénie.

BURGER, 1928.

Femme de 51 ans. Maladie de Basedow et faiblesse des extrémités, de la déglutition et de la phonation.

WOLFF, KEUTMANN et COBB, 1928.

Homme de 30 ans. Maladie de Basedow. Métabolisme basal + 55 %. Thyroïdectomie peu après myasthénie typique.

WEDD et PERMAR, 1928.

Femme de 37 ans. 12 ans après thyroïdectomie partielle pour goître exophtalmique: myasthénie. Diplopie, ophtalmoplégie externe, faiblesse musculaire qui augmente le soir.

STERLING, 1930.

Femme de 36 ans. Maladie de Basedow discrète, faiblesse des extrémités,

fatigue des muscles du tronc, de la nuque, faiblesse de la parole, mastication et déglutition.

COHEN, 1932.

Femme de 49 ans. Maladie de Basedow un an plus tard : faciès myasthénique, ptosis, limitation des mouvements du globe oculaire dans toutes les directions, fatigue phonation, déglutition, extrémités, réaction myasthénique.

ALLAN, 1934.

Maladie de Basedow et myasthénie. Après thyroïdectomie, aggravation du syndrome myasthénique.

WANLISS, 1936.

Myasthénie et goître.

SCHONBERG, 1937.

Maladie de Basedow. Le traitement par la quinine fait apparaître une fatigue de la phonation, déglutition avec asthénie générale intense. Mort.

ZONDECK, 1938.

Maladie de Basedow et syndrome myasthénique, limité pendant deux ans à la musculature externe de l'œil. Irradiation du thymus, guérison. La malade avait subi plusieurs années avant l'apparition de la myasthénie une thyroïdectomie. La maladie de Basedow était très améliorée.

ADLER, 1939.

Femme de 41 ans. Maladie de Basedow, faiblesse musculaire généralisée, troubles de la parole et de la déglutition, crises dyspnéiques, réaction myasthénique. Après thyroïdectomie. Aggravation puis amélioration.

De l'ensemble de ces observations se dégagent quelques remarques essentielles.

1. La maladie de Basedow précède presque toujours l'apparition du syndrome myasthénique.

2. Il ne paraît pas exister de rapports étroits entre la gravité des deux maladies.

Souvent le syndrome Basedowien est discret. La thyroïdectomie provoque assez souvent une aggravation du syndrome myasthénique, excepté dans le cas de SCHUMACHER et ROTH où elle fut complétée par l'extirpation du thymus.

3. Si l'association des deux maladies fut souvent observée, elle reste dans l'ensemble peu fréquente en regard du très grand nombre de myasthénies pures.

4. Bien plus le métabolisme de base, dans les variétés habituelles de myasthénie isolée est normale.

2. — LA MYASTHENIE EXPLIQUE-T-ELLE TOUS LES TROUBLES MOTEURS DE LA MALADIE DE BASEDOW ?

Si la maladie de Basedow ne peut, de toute évidence, expliquer tous les faits de myasthénie, doit-on attribuer à celle-ci une partie des troubles moteurs observés dans le goître exophtalmique ?

L'asthénie est en effet un symptôme habituel de la maladie de Basedow. Il est fréquent d'observer une parésie légère du quadriceps crural, entraînant parfois le dérobage des jambes. CHARCOT insistait déjà sur la valeur de cette constatation à l'interrogatoire des Basedowiens. LAHEY, PLUMMER, plus récemment, ont confirmé l'intérêt de cet élément de la série Basedowienne. Mais ce signe est à la fois trop fréquent dans le goître exophtalmique et trop isolé pour autoriser un rapprochement certain avec la myasthénie. De plus, il varie, s'aggrave ou s'améliore parallèlement à la maladie de Basedow dont ne saurait le dissocier.

*
**

Mais il est des formes graves d'asthénie d'acquisition récente, isolées par ZONDECK sous le terme de coma Basedowien.

Ces faits s'observent surtout dans les formes toxiques de la maladie avec amaigrissement, sueurs, tachycardie. Mais le métabolisme basal est peu augmenté, le goître est discret.

Au décours d'une infection bénigne, ou spontanément, s'installe un état d'asthénie extrême évoluant habituellement vers la mort.

Le faciès atone, la fatigue de la phonation, de la déglutition, la faiblesse des muscles de la nuque, la mâchoire inférieure tombante, l'asthénie intense, généralisée, se rapprochent de certaines formes très graves et très rapides de myasthénie, d'autant que les réflexes tendineux sont normaux et l'examen anatomique ne découvre aucune lésion du système nerveux.

L'évolution suraiguë, l'absence de variations journalières et

même de rémissions, l'extrême gravité immédiate du pronostic sont des caractères différentiels importants. On ne peut nier dans ces faits la participation d'un élément toxique peut-être très voisin. Il serait du plus haut intérêt de connaître l'évolution ultérieure des cas exceptionnels qui ont paru guérir.

*
**

Plus curieuses sont certaines parésies ou paralysies décrites dans les traités classiques, et qui ont à peu près disparu de la littérature moderne.

Tels sont les paralysies oculaires avec ou sans participation des territoires bulbaires, des hémiplegies, des monoplégies, des paraplégies.

Beaucoup de ces troubles moteurs alors attribués à l'hystérie furent ultérieurement rattachés à la maladie d'ERB.

Ainsi, OPPENHEIM et BOUDON portent le diagnostic rétrospectif de myasthénie sur les trois cas rapportés par Gilbert BALLET, JENDRASSIK, WARNER et BRISTOWE. Il s'agissait de parésies oculaires avec ou sans ptosis accompagnées de fatigabilité, dans le domaine du facial, de parésies du voile du palais, de la phonation, de la déglutition, et faiblesse des membres. Gilbert BALLET retenant surtout l'atteinte bulbaire faisait du goître exophtalmique une névrose bulbaire. En réalité, les variations, l'intermittence, l'absence de lésions nerveuses à l'autopsie dans le cas de WARNER et BRISTOWE, nous permettent aujourd'hui d'affirmer qu'il s'agissait probablement de syndromes myasthéniques.

COHEN et KING plus récemment rattachent également à la maladie d'ERB-GOLDFLAM certaines paralysies oculaires sans trouble bulbaire associé ainsi qu'elles ont été décrites dans des observations anciennes de LIEBRECHT, MANNHEIM, MOEBIUS et par

BRISTOWE, 1886.

Diplopie, ptosis bilatéral, paralysie incomplète des muscles externes de l'œil. Maladie de Basedow.

FEREOL, 1889.

Diplopie et parésie des muscles externes de l'œil chez un homme porteur d'un goître exophtalmique.

FINLAYSON, 1890.

Femme de 37 ans. Goître exophtalmique avec ptosis diplopie, ophtalmoplégie.

POSEY, 1904.

Femme de 43 ans. Maladie de Basedow, ophtalmoplégie externe.

KAPPIS, 1910.

Femme de 20 ans. Goître depuis l'âge de 9 ans, exophtalmie et ptosis des deux côtés diminution des mouvements du globe oculaire dans toutes les directions.

BERNHARDT, 1911.

Femme de 22 ans, exophtalmie, ptosis gauche et ophtalmoplegie externe. Quelques mois plus tard, ptosis droit.

DEN BOER.

Ptosis et ophtalmoplégie externe, dix ans après le début d'une maladie de Basedow.

JAENSCH, 1924.

Femme de 37 ans, exophtalmie, diplopie et ophtalmoplégie externe.

GARVEY, 1930.

Homme de 40 ans, ptosis, diplopie, ophtalmoplégie externe bilatérale. Maladie de Basedow.

Dans presque toutes ces observations, les variations, l'intermittence, l'influence néfaste de la fatigue, évoquent un syndrome myasthénique et nous savons d'autre part que l'absence de troubles bulbaires ne permet pas d'écarter ce diagnostic.

*
**

Il est beaucoup plus difficile de rapporter au syndrome myasthénique d'autres troubles moteurs assez souvent signalés dans les observations anciennes.

Ce sont des paralysies plus ou moins complètes, où il est difficile de distinguer l'asthénie, des parésies, ou paralysies vraies, avec abolition des réflexes. Elles sont souvent brusques mais très transitoires.

Leur topographie est variable. Gilbert BALLET, 1883, en réunis-

sait plusieurs cas, citons entre autres, les hémiplegies observées par TEYSSIER, CHWOSTEK, PANAS, FEREOL, BOINET»

Des monoplégies des membres supérieurs signalées par TROUSSEAU, HAYDEN, P. MARIE, CHEADLE, DREYFUS-BRISAC — TEYSSIER, CHEVALIER décrivaient des paraplégies.

A cette époque la plupart de ces paralysies furent rapportées à l'hystérie dont on soulignait la fréquente association à la maladie de Basedow. CHARCOT, le premier, isola ces accidents paralytiques. Dans une de ses leçons du mardi (1889) il décrit une de ces paraplégies avec une objectivité remarquable et insiste sur :

L'impotence motrice absolue, l'absence d'atrophie de secousses fibrillaires, de troubles de la sensibilité; le sens musculaire est conservé; les réflexes tendineux sont complètement abolis.

Il conclut :

« ... Je crois pouvoir émettre l'opinion que le syndrome en question représente une forme particulière de paraplégie qu'il conviendra peut-être d'ajouter à la série déjà longue de ceux qui se rattachent plus ou moins directement à la maladie de Basedow et en font en quelque sorte partie intégrante, quoique placés sur le second plan par rapport aux signes cardinaux.... »

Actuellement ces troubles moteurs nous paraissent très voisins des paralysies périodiques familiales, paralysies flasques, transitoires avec abolition des réflexes.

Les rapports de la paralysie périodique avec le goître exophtalmique sont actuellement bien connus depuis les observations de WEXBERG, DUNLAP et KEPLER, SHINOSAKI.

*
**

Ainsi apparaît toute la complexité des troubles moteurs de la maladie de Basedow,

rappelons, l'asthénie habituelle, qu'il est difficile de dissocier du goître exophtalmique,

certaines paralysies oculaires et bulbaires que l'on peut rapporter au syndrome myasthénique.

Les paralysies périodiques revendiquent d'autre part des faits aujourd'hui moins fréquents :

paraplégies, attribuées autrefois à l'hystérie, mais déjà rattachées par CHARCOT au goître exophtalmique.

CHAPITRE VI

MYASTHENIE ET SYNDROMES TOXIQUES

Ce facteur toxique si souvent invoqué à l'origine de la myasthénie devient parfois une réalité tangible et réalise des formes cliniques assez particulières.

En effet, non seulement le syndrome toxique superpose au tableau classique de myasthénie pure ses propres éléments, mais encore il en domine l'évolution, comme il en a déterminé l'origine.

L'alternance, les rémissions si caractéristiques disparaissent :

— certains malades succombent rapidement aux progrès de l'intoxication.

— d'autres sont considérés comme guéris bien que nous n'ayons aucune indication sur l'évolution ultérieure de la maladie, l'absence ou l'apparition de rechutes.

Ces faits très disparates sont d'ailleurs de valeur très inégale : dans beaucoup d'entre eux, rapportés cependant sous le nom de myasthénie, les principaux éléments cliniques de la maladie d'ERB-GOLDFLAM ne sont qu'à peine ébauchés.

FEINBERG, 1898. (*Résumé*).

Homme de 44 ans atteint de constipation chronique qui augmente brusquement en novembre 1898 et réalise bientôt un tableau d'occlusion intestinale complète. Alors apparaissent : asthénie intense, ptosis ophthalmoplégie, parésie de la langue, des lèvres, dysarthrie, faiblesse de la mastication, déglutition normale.

Cet état s'améliore rapidement après évacuation intestinale.

L'examen fait au début de cette amélioration, révèle un léger ptosis, une limitation des mouvements du globe oculaire vers le haut et vers le bas, une parésie du front et de l'hémiface droite, faiblesse des masticateurs. Les mouvements de la langue sont libres. La démarche est lente, traînante; le malade ne peut faire que quelques pas. L'asthénie est intense.

Les réflexes tendineux sont un peu vifs, aucune atrophie musculaire, aucune modification des réactions électriques. La sensibilité subjective est normale.

L'amélioration progresse jusqu'à la guérison totale.

Il s'agit donc d'un syndrome myasthénique très voisin des formes les plus typiques et OPPENHEIM le classe dans les cas probables. Le rôle de l'intoxication intestinale est indiscutable: les troubles moteurs disparaissent après guérison de l'occlusion.

BOIDIN et TROTAÏN, 1916. (*Résumé*).

Chasseur à pied de 23 ans. Début brusque par frissons, céphalée, vomissements pendant deux jours. Aussitôt après apparaît une asthénie intense, le malade ne peut s'asseoir seul dans son lit; debout, il fait quelques pas puis s'effondre. La tête ne peut être maintenue en rectitude.

Les mouvements de la face, des paupières s'effectuent sans force. La voix est faible, nasonnée. La déglutition est gênée: reflux des liquides par le nez, quintes de toux et suffocation.

L'urée sanguine s'élève rapidement jusqu'à 5 grammes et au delà. Le malade succombe huit jours plus tard. A l'examen anatomique: gros reins blancs.

Le tableau clinique s'écarte davantage de la myasthénie vraie: les auteurs soulignent qu'il s'agit d'une fatigue musculaire permanente plus que d'une fatigabilité proprement dite.

D'autre part, l'urémie domine l'évolution et entraîne la mort.

Rappelons d'autre part qu'à l'examen anatomique de leurs malades SOSSEDOFF, DRESCHFELD observent des lésions rénales manifestes; mais il s'agit dans ces deux cas de myasthénies typiques il paraît difficile d'établir une relation de causalité entre le tableau clinique et les résultats de l'examen anatomique.

D'autres faits analogues se rapportent à des intoxications exogènes.

Ainsi TAYLOR et tout dernièrement Cox observent des cas de myasthénie au cours d'intoxication saturnine.

PREOBRAJENSKY observe des faits analogues chez une mère et son fils après absorption de charcuterie avariée.

Les gaz de combat ont déterminé à plusieurs reprises des syndromes myasthéniques.

GUILLAIN à Montdidier, en 1916, examinant des soldats intoxiqués par des gaz asphyxiants écrit :

« ... Dans la symptomatologie toxique un syndrome nerveux nous a paru mériter d'être isolé et décrit : syndrome se traduisant par la myasthénie, l'abolition des réflexes tendineux, l'exagération des réflexes cutanés, l'exagération de la contractilité neuro-musculaire au marteau percuteur, la paresse du réflexe pupillaire photomoteur ou la réaction paradoxale de la pupille à la lumière. »

HARVIER rapporte à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, en 1920, deux observations de syndrome myasthénique consécutif aux intoxications par gaz de combat. Le premier cas réalisait une myasthénie caractéristique.

D'autres auteurs ont incriminé une intoxication d'origine infectieuse.

PRANDI rapporte l'observation d'un sujet qui présente au décorus d'une fièvre typhoïde un syndrome myasthénique et meurt d'accidents respiratoires.

KRAMER observe la réaction myasthénique au cours d'une paralysie diphtérique.

GERSON découvre des bacilles diphtériques dans la gorge de deux myasthéniques et incrimine l'intoxication diphtérique.

Tout dernièrement de LUNA, PAILLAS, ROBERT et FIASTRE, de Marseille, rapportent un cas de myasthénie après angine diphtérique.

En présence de ces observations quelques remarques s'imposent :

— Certains cas ne rappellent que de fort loin le syndrome myasthénique typique.

— Ailleurs la relation de cause à effet est discutable.

— Dans presque tous les cas nous n'avons aucune indication sur l'évolution ultérieure, l'éventualité d'une rechute lointaine alors que le malade est considéré comme guéri après quelques mois d'observation.

Malgré ces restrictions il est important de noter que des états toxiques d'ailleurs très disparates semblent réaliser des états assez voisins de la maladie d'ERB-GOLDFLAM, et ceci présente un grand intérêt dans l'étude de la pathogénie de la maladie.

CHAPITRE VII

MYASTHENIES ET PARALYSIES PERIODIQUES

Peut-on rapprocher la myasthénie des paralysies périodiques ?

Au premier abord s'accusent des divergences très nettes, résumées dans le tableau ci-dessous.

<i>Paralysie Périodique</i>	<i>Myasthénie</i>
Caractère familial,	Aucun facteur héréditaire,
Prédominance chez l'homme,	Plus fréquente chez les femmes,
La crise apparaît au repos	La fatigue est l'élément dominant,
Début et terminaison brusques,	Début et terminaison graduels,
Paralysie flasque symétrique,	Absence de paralysie vraie,
Respecte la nuque et les nerfs crâniens.	Atteint électivement nuque et bulbe,
Disparition des réflexes tendineux qui précède la crise et lui survit,	Réflexes tendineux non modifiés, parfois épuisables,
Inexcitabilité galvanique et faradique du nerf et des muscles,	Pas de troubles électriques au repos — Réaction de Jolly,
Pronostic : rareté de la mort pendant les crises.	Pronostic toujours très réservé, mais évolution de durée variable.

Ces caractères définissent en apparence deux maladies très différentes. Sont-ils absolus ?

Le caractère familial paraît très exceptionnel dans la myasthénie, mais il fait également défaut 22 fois sur les 24 cas de paralysie périodique de SHINOSAKI.

Nous avons déjà insisté sur le début parfois très brusque de la myasthénie. Inversement la crise de paralysie peut être précédée d'une asthénie généralisée.

Les caractères topographiques prêtent aux mêmes transitions :

Il est des cas de myasthénie où la fatigue se localise pendant longtemps aux extrémités.

Inversement, au cours de la paralysie périodique, le ptosis fut observé par BUZZARD, SINGER, GOODBODY, l'atteinte faciale par BYRNE, PASTINE, SHINOSAKI, la faiblesse de la mastication, de la déglutition, du voile du palais, de la langue fut aussi rapportée.

De plus la paralysie parfois incomplète prédomine souvent sur la racine des membres et le tronc réalisant un aspect pseudomyopathique (RIBADEAU-DUMAS) déjà vu dans la myasthénie.

Dans les deux maladies, la sensibilité, les sphincters sont intacts.

CRAMER, WEXBERG, JANOTA et WEBER, observent la réaction myasthénique dans la paralysie périodique.

De même l'éosinophilie sanguine fut signalée dans les deux maladies.

Ainsi peut-on envisager des formes de transition et d'ailleurs les analogies s'accusent si l'on envisage l'évolution et la nature même des deux maladies.

Le mode évolutif est dans les deux cas essentiellement intermittent et par son allure capricieuse défie toute systématisation. Crises ou rechutes alternent avec des périodes intercalaires, tantôt marquées par une asthénie, une fatigue rapide, tantôt définies par un retour complet à la normale. Certes, l'évolution paraît beaucoup plus grave dans la myasthénie, mais cet élément est surtout d'ordre topographique car c'est l'atteinte bulbaire seule qui constitue une menace vitale.

Nous verrons plus loin que l'analogie se poursuit sur le terrain pathogénique.

— rappelons seulement, dans les deux cas, l'association de maladie de Basedow.

— L'origine parathyroïdienne commune soutenue par LUNDBORG.

— La persistance du thymus dans les cas de paralysie périodique de SCHMIDT et SHINOSAKI.

Aussi les deux maladies peuvent-elles être rattachées à une intoxication intermittente de nature inconnue.

DEUXIEME PARTIE

ÉTUDE ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE

L'étude électrophysiologique du syndrome myasthénique comporte deux étapes indispensables :

L'analyse statique du muscle apporte une première indication fondamentale :

L'excitabilité électrique n'est pas modifiée sur le muscle au repos.

L'étude dynamique révèle au contraire un fait pathologique de premier ordre :

La réaction d'épuisement.

L'électrophysiologie de la myasthénie confirme donc dans ses grandes lignes, la définition clinique.

CHAPITRE I

LA REACTION MYASTHENIQUE DE JOLLY

LA TECHNIQUE

Le cas princeps de WILKS ne comportait pas d'étude électrique. ERB note dans deux de ses cas que les réactions électriques ne sont pas modifiées. Tout au plus le premier de ses malades présentait-il une légère diminution de l'excitabilité faradique directe des splenius, masseter et trapèze. Nous avons déjà rappelé les discussions ultérieures sur l'authenticité de ce cas.

Les observations suivantes: EISENLOHR, 1885, OPPENHEIM, 1887 et HOPPE, 1889, insistent sur l'absence de modifications des réactions électriques.

Déjà se confirmait cette notion fondamentale:

L'excitabilité électrique du muscle myasthénique au repos est normale.

La première analyse électrique de la fatigue fut faite par JOLLY à Berlin, en 1891. Il en reprit l'étude en 1895 et conclut:

« ... L'excitabilité électrique à l'examen habituel est normale. Si l'on fait agir sur le muscle un peu plus longtemps un courant tétanisant, par excitation directe ou indirecte, le tétanos devient de moins en moins complet et décroît encore aux excitations successives. Bientôt à chaque établissement du courant se produit une courte contraction à laquelle succède un faible tétanos qui ne tarde pas à disparaître. Mais si l'on utilise un cou-

rant d'intensité plus forte, où si l'on ménage un intervalle de repos, le tétanos reparait... » JOLLY insistait sur la valeur de cette réaction d'épuisement qu'il considérait comme spécifique de la maladie d'ERB.

BOURGUIGNON conseille la technique suivante :

Déterminer d'abord l'intensité nécessaire et suffisante pour obtenir une contraction musculaire puis augmenter légèrement cette intensité en rapprochant les bobines d'un centimètre et on laisse passer le courant, soit sans l'interrompre, soit en l'interrompant périodiquement.

Il est indispensable d'éviter avec soin certaines erreurs de technique, en particulier le déplacement des électrodes au cours de l'expérience.

Ajoutons enfin que l'inscription sur des tracés permettra d'analyser le phénomène avec plus de précision, d'étudier les variations selon la fréquence du courant utilisé.

ETUDE CRITIQUE

JOLLY accordait à cette réaction d'épuisement une très grande valeur, tout en la rapprochant de phénomènes analogues observés par BENEDIKT, il la considère comme absolument spécifique de la myasthénie.

Il nous paraît actuellement difficile de souscrire à cette opinion.

La réaction myasthénique ne permet pas de distinguer la myasthénie des fatigues anormales que nous venons d'étudier. Elle fut, en effet, observée par de nombreux auteurs chez des sujets atteints d'encéphalite, de maladie de Basedow, d'atrophie musculaire.

Inversement, elle peut faire défaut au cours de myasthénies caractéristiques: GROCCO, OULMONT et BAUDOIN, LANNOIS, KLIPPEL, RAYMOND, SOUQUES et MIGNOT, VAN PEE, BOURGEOIS, COSTEDOAT et AUJALEU.

KENNEDY et MOERSCH sur vingt-quatre malades la trouvent

onze fois. Dans quatre cas elle était douteuse, dans neuf autres négative. De plus elle fut signalée pendant des périodes de rémission, alors qu'elle manquait au cours des rechutes. On la vit prédominer sur des groupes musculaire peu atteints.

La réaction myasthénique déborde le cadre de la fatigue pathologique :

JOLLY lui-même, KOLLARITZ, ERB la retrouvent sur les groupes musculaires atrophiés d'une maladie de CHARCOT.

Elle est également signalée par VAN BOGAERT et VAN DEN BROCK chez des sujets atteints de sclérose latérale amyotrophique, par KOLLARITZ chez un tabétique et au cours d'une tumeur du cervelet.

OPPENHEIM peut la mettre en évidence chez des sujets normaux.

*
**

Tous ces faits diminuent notablement la valeur de la réaction de JOLLY.

— Elle peut faire défaut dans des cas authentiques de myasthénie.

— Elle est observée dans des affections neurologiques très diverses. Certains auteurs, ERB, MAREY, RAUTENBERG, admettent son existence possible au début d'une dégénérescence.

CHAPITRE II

L'ETUDE DES CHRONAXIES

Un fait primordial doit être souligné:

Les chronaxies du myasthénique au repos sont normales.

Le sujet sera soumis avant l'examen à une heure de repos absolu en décubitus, afin d'éviter de grossières erreurs dues à l'instabilité des chronaxies à l'effort.

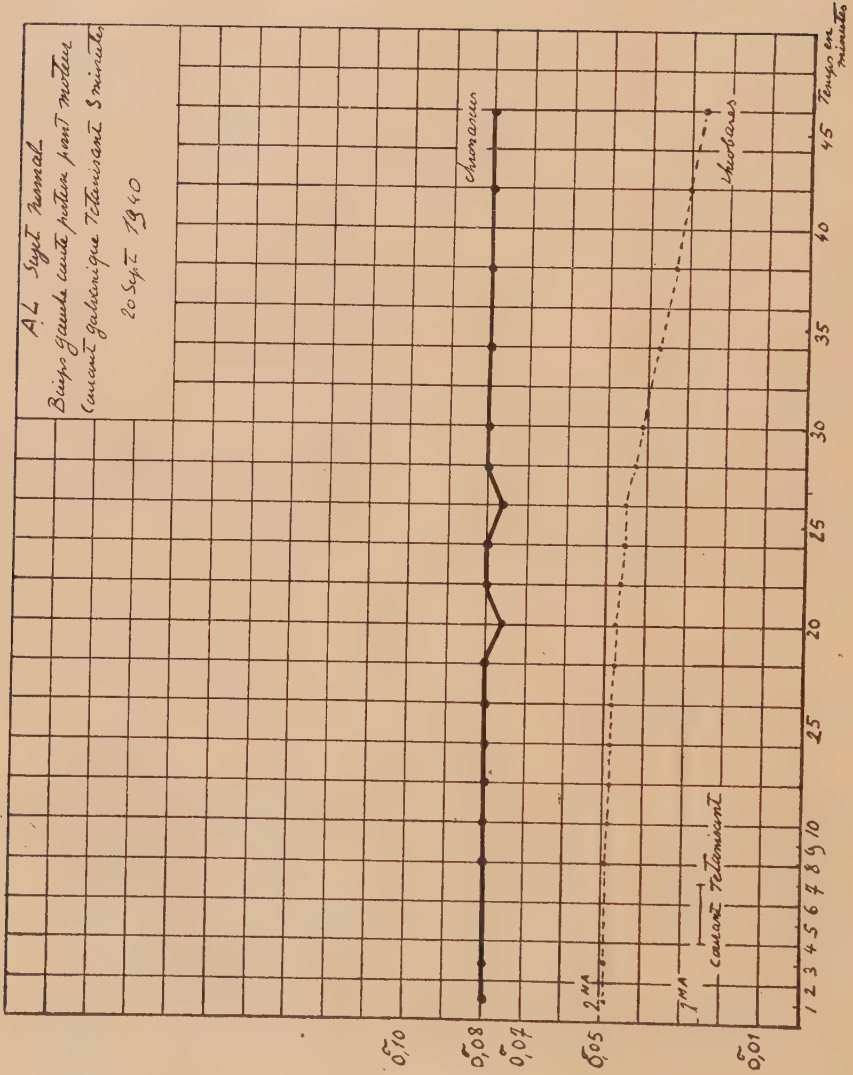
1. — L'EPREUVE DE FATIGABILITE DE BOURGUIGNON

En février 1923 BOURGUIGNON examinait un sujet présentant une fatigue intermittente. Il vit à chaque nouvelle mesure la chronaxie s'élever. Il recherche alors la réaction myasthénique classique: elle était caractéristique. Ainsi, chez un sujet atteint de maladie d'ERB la seule prise d'une mesure élevait la chronaxie musculaire au point moteur, celle du nerf ne variant pas.

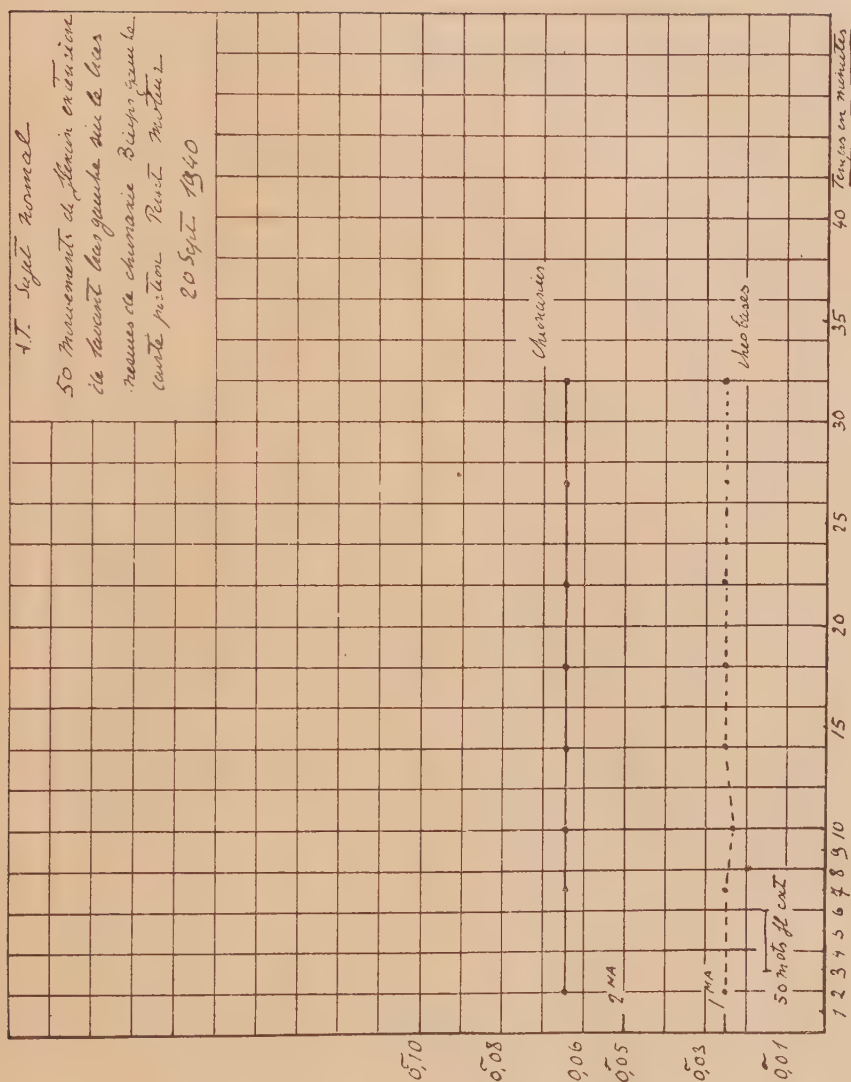
BOURGUIGNON dès cette époque règle la technique de son épreuve de fatigabilité de la manière suivante:

On cherche d'abord le seuil du tétanos au courant faradique, puis on tétanise le muscle pendant trois minutes avec un écart de 1 centimètre inférieur au seuil du tétanos. *Le point capital est de ne pas déplacer le segment de membre sur lequel agit le muscle.*

Aussitôt la tétanisation terminée on mesure les chronaxies



Graphique I



Graphique II

sans arrêt ce qui donne environ une mesure toutes les deux minutes.

Récemment, BOURGUIGNON et HUMBERT rendirent l'épreuve plus précise en utilisant la téτανisation par le courant galvanique rythmé à cinquante excitations par seconde par l'itérateur de WALTER.

L'intensité choisie sera le double de la rhéobase. On fait dix passages de 10 secondes séparés chacun du suivant par un repos de 9 secondes.

Cette technique permet de produire un téτανos au seuil de l'excitabilité du muscle. Celui-ci n'effectue qu'un effort de mise en tension, mais aucun travail extérieur.

Dans ces conditions la téτανisation ne détermine chez le sujet normal aucune modification des chronaxies (*Voir graphique I*) le fait fut vérifié à la Salpêtrière sur plus de quarante sujets normaux.

Trente myasthéniques furent ainsi étudiés entre 1925 et 1939 ainsi que d'autres sujets présentant diverses variétés d'asthénie. Dans plusieurs cas, à titre de contrôle, le malade fut prié d'exécuter rapidement cinquante mouvements de flexion extension de l'avant-bras sur le bras. Cet effort ne détermine sur le sujet normal aucune modification des chronaxies (*Voir graphique II*).

Les expériences que nous allons rapporter ici furent effectuées au laboratoire d'électrophysiologie de l'école pratique des Hautes Etudes sous la direction de notre maître Monsieur le Docteur BOURGUIGNON, dans le service central d'électro-radiologie de la Salpêtrière.

PREMIERE EXPERIENCE

Observation n° 7. — Graphique III.

Madame Par... M. 20 septembre 1940. — Myasthénie.

L'expérience fut faite sur la courte portion du biceps gauche au point moteur.

Chronaxie avant l'épreuve 0^{se} 05 normale.

Tétanisation par courant galvanique trois minutes.

Dès le premier passage le tétanos est irrégulier et au troisième passage il commence à s'affaïsser. A partir du huitième il devient insignifiant mais la contraction initiale persiste.

Il existe donc chez cette malade une réaction myasthénique classique.

Mesure des chronaxies aussitôt après la fin du tétanos.

— A la première mesure deux minutes après 0^{se}11, la chronaxie continue à s'élever et atteint 0^{se}15 trois minutes plus tard.

— Elle baisse à la mesure suivante 0^{se}09.

— Après trois mesures faites à une minute d'intervalle, la chronaxie remonte de nouveau à 0^{se}105. Une nouvelle mesure est pratiquée au bout de huit minutes après cinq minutes de repos. La chronaxie a baissé 0^{se}06.

— de nouveau quatre mesures successives à deux minutes d'intervalle et elle remonte à 0^{se}08.

— une dernière mesure est effectuée quatre minutes plus tard, la chronaxie baisse à nouveau 0^{se}065.

Dans l'ensemble l'étude de la courbe nous montre que la chronaxie s'élève et continue à monter après la fin du tétanos atteignant le triple de sa valeur initiale. Puis elle baisse progressivement et 44 minutes après la fin du tétanos elle est encore légèrement supérieure à la valeur initiale.

Un des caractères les plus remarquables de cette courbe est l'élévation de la chronaxie après des mesures répétées à un court intervalle, l'augmentation la plus notable ayant été obtenue après trois mesures faites de minute en minute.

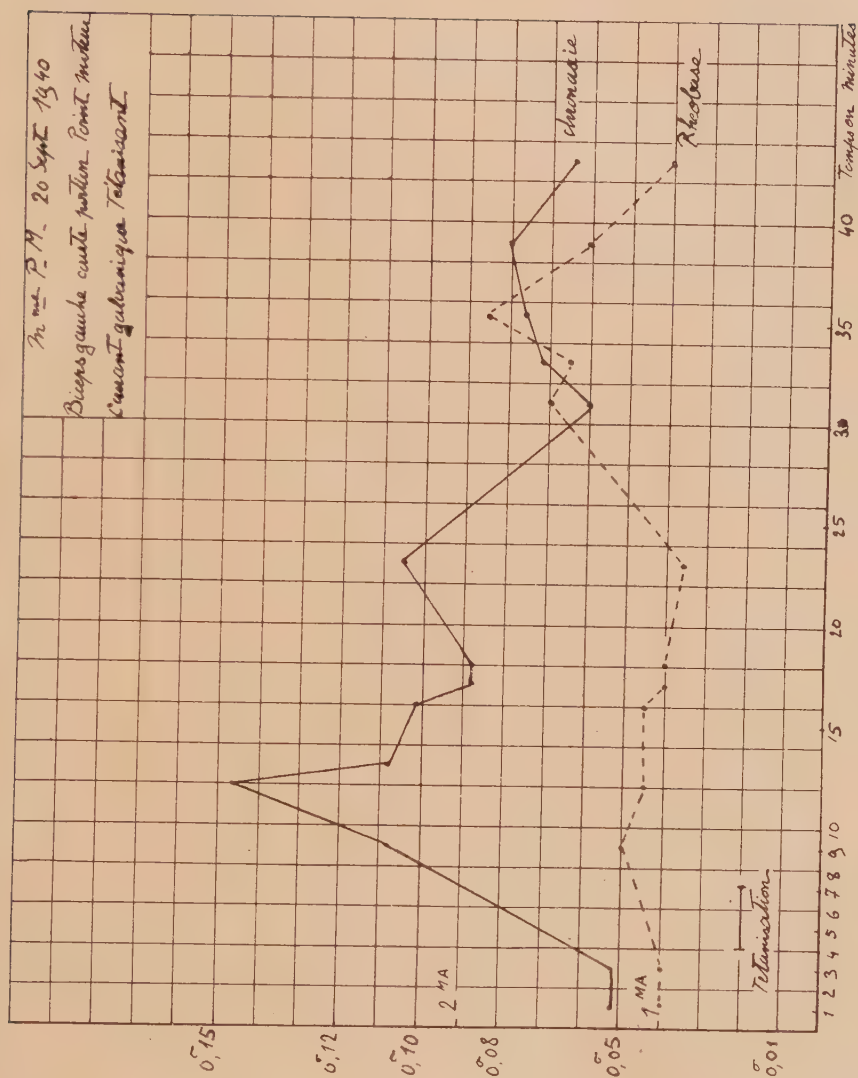
L'étude de la rhéobase pendant la première moitié de la courbe, nous la montre relativement stable, oscillant autour de la valeur initiale un milliampère. Par contre, lors de la baisse la plus importante après cinq minutes de repos, la rhéobase s'élève tandis que la chronaxie baisse.

Ainsi notons dès cette expérience que rhéobase et chronaxie ont tendance à varier en sens inverse.

Cette malade présente d'autre part une réaction myasthénique classique des plus nettes. Les deux épreuves donnent des résultats parallèles.

D'autres expériences de fatigabilité donnent des résultats identiques.

	Altérations du tétanos	Variations de la chronaxie	Temps de retour à la normale
Biceps droit	9 ^e passage	1,4 fois valeur init.	3 minutes
Vaste interne cuisse droite	5 ^e passage	4 fois valeur init.	15 minutes
Vaste interne cuisse gauche	7 ^e passage	3 fois valeur init.	16 minutes



Graphique III. — Chronaxie en trait plein rhéobase en pointillé.

2° EXPERIENCE.

Observation n° 8. — Graphique IV

Myasthénie

Chronaxies en traits pleins

Rhéobase en pointillé

Madame Mag... S. 10 mars 1926.

L'expérience a été faite sur le point moteur de la courte portion du biceps droit.

Chronaxie avant l'épreuve 0,16 normale.

Tétanisation par courant faradique trois minutes : aucune réaction myasthénique classique, aucune diminution de hauteur du téтанos pendant toute la durée de passage du courant.

Mesure des chronaxies aussitôt la fin du téтанos.

A la première mesure cinq minutes plus tard, la chronaxie s'est élevée 0,28 près du double de la valeur initiale.

Six minutes plus tard elle baisse 0,24, puis diminue encore 0,20, 0,16 — les mesures suivantes nous donnent encore 0,16 — 0,16.

Ainsi, dans cette expérience, la fatigabilité paraît moins accusée que dans la première.

La chronaxie ne s'est pas élevée au double de la valeur initiale.

Le retour au premier chiffre s'effectue en dix-huit minutes.

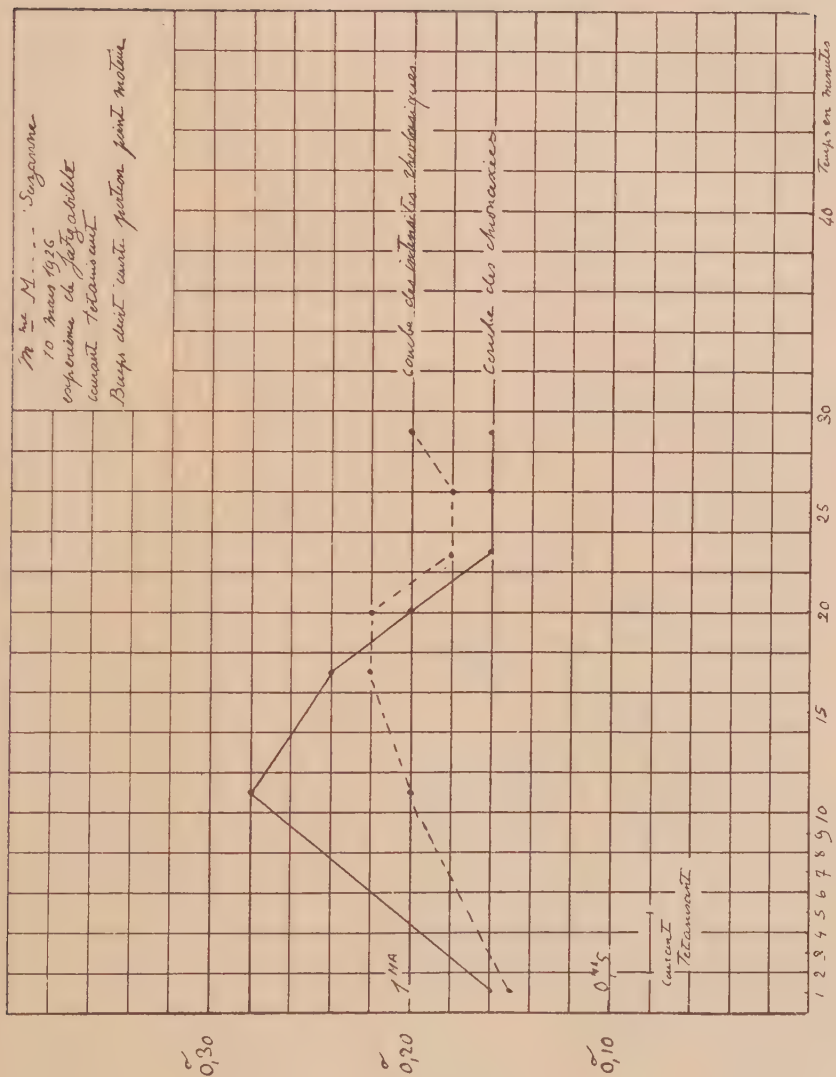
La rhéobase a peu varié.

Cette expérience nous montre la sensibilité de l'épreuve de fatigabilité avec courbe des chronaxies, car la réaction myasthénique classique ne peut être mise en évidence.

D'autres expériences furent effectuées avec des résultats identiques sur le deltoïde droit et gauche, point moteur ;

le biceps gauche courte portion, point moteur ;

l'orbiculaire de la paupière inférieure droite et gauche.



Graphique IV

TROISIEME EXPERIENCE

Observation n° 9. .. Graphique V.

Mme Chen... Myasthénie.

la courbe de chronaxie en traits pleins

la courbe de rhéobase en pointillé.

Cette malade fut l'objet d'une des premières expériences de fatigabilité faites par notre maître Monsieur BOURGUIGNON le 15 décembre 1925.

Son observation fut publiée dans la thèse de BOURGEOIS.

A) Une première expérience fut faite sur l'orbiculaire de la paupière inférieure droite point moteur.

Chronaxie avant l'épreuve 0²⁸ normale.

Courant faradique tétanisant 3 minutes : au bout d'une minute le muscle s'affaisse. Il existe donc une réaction myasthénique nette.

Mesures de chronaxies

Une minute après la fin du tétanos légère diminution 0²⁶.

Mais aussitôt la chronaxie s'élève :

0²⁸ 4 minutes plus tard.

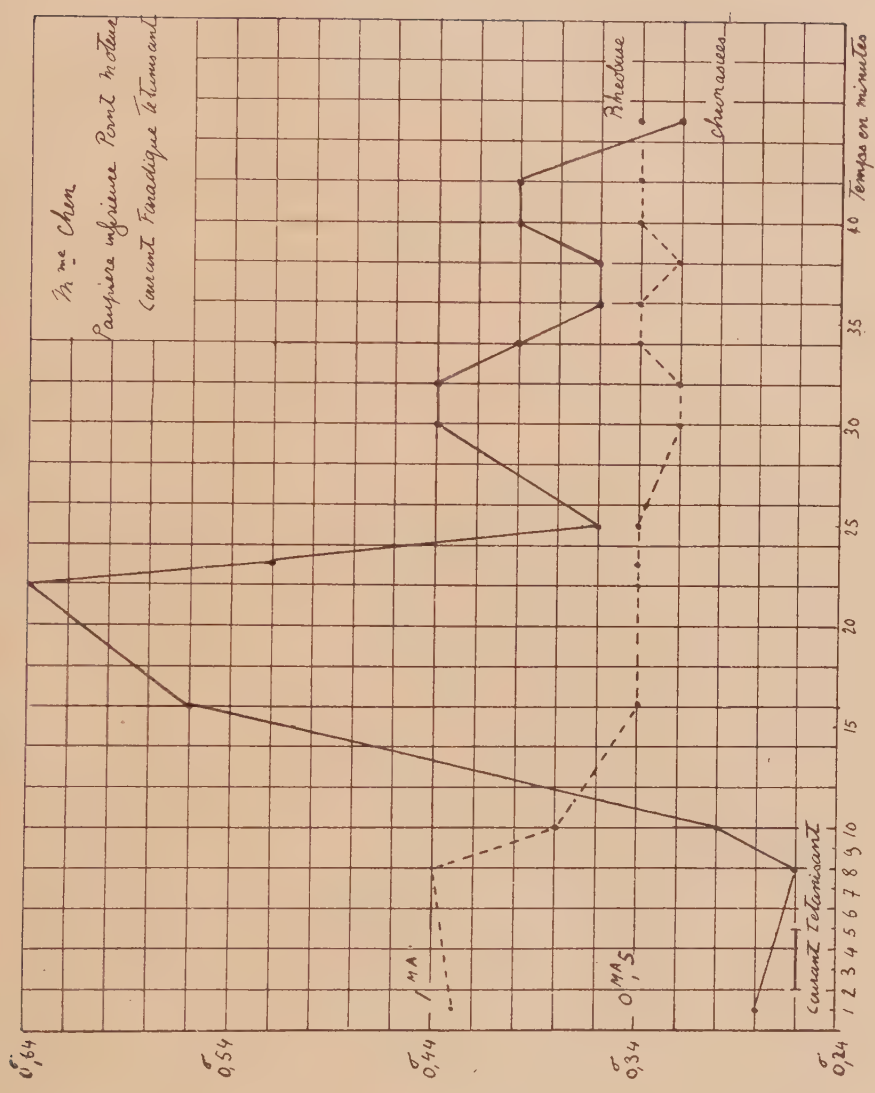
0⁵⁸ puis 0⁶⁴ qui marque le sommet de la courbe 16 minutes après la fin du tétanos, puis descente rapide 0⁵² à 0³⁶ a deux mesures rapprochées effectuées à 1 et 2 minutes d'intervalle. Sous l'influence de ces excitations rapprochées, la courbe remonte à 0⁴⁴ puis elle redescend après avoir dessiné un court plateau, remonte à un niveau moins élevé et baisse encore 0³².

40 minutes après la fin du tétanos elle atteint encore un chiffre supérieur à la valeur initiale.

L'étude de la courbe des rhéobases nous montre une légère élévation initiale qui correspond à la chute initiale de la chronaxie puis une baisse importante de 1 MA à 0,5 MA pendant l'élévation de la chronaxie.

Dès lors elle se maintient à peu près stable mais baisse encore à chaque nouvelle augmentation de la chronaxie.

Nous retrouvons dans cette expérience plusieurs faits déjà vus.



Graphique V

— Variation inverse de la chronaxie et de la rhéobase.

— Influence indiscutable des excitations rapprochées.

Mais un nouveau phénomène très particulier apparaît : :

la chute initiale de la chronaxie que nous retrouverons dans d'autres expériences.

■

B) Deuxième expérience. — *Graphique VI.*

Biceps gauche courte portion point moteur avant l'épreuve : chronaxie normale 0^o16.

La malade exécute trois mouvements de flexion extension de l'avant-bras gauche sur le bras.

Mesures de chronaxie :

Une minute après la fin des mouvements la chronaxie s'élève à 0^o28, et redescend après un court plateau à 0^o16 pour remonter et n'atteindre de nouveau le chiffre initial que 18 minutes plus tard.

Rappelons qu'un aussi faible travail ne produit chez le sujet normal aucune augmentation des chronaxies (graphique II).

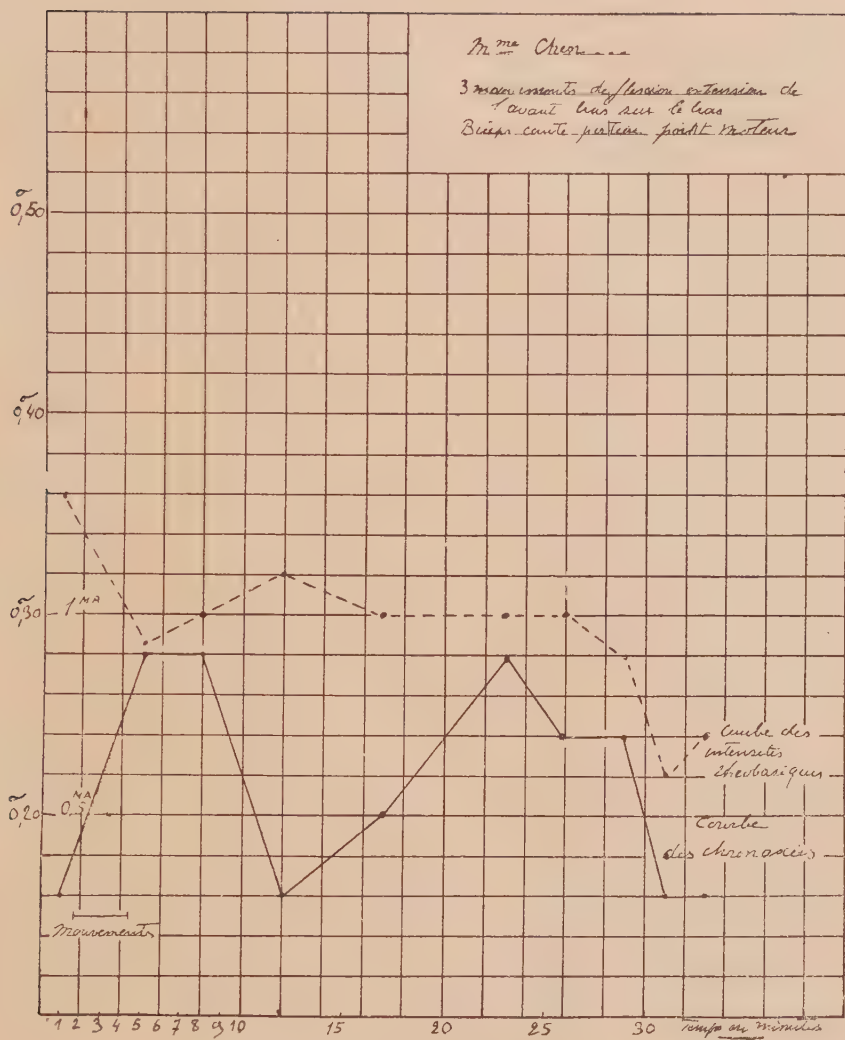
Chez notre malade la courbe s'est élevée et n'est revenue que lentement à la normale.

Bien qu'elle ne puisse être rigoureusement superposée aux courbes précédentes nous retrouvons encore :

l'élévation de la chronaxie;

le retour lent à la normale;

et surtout les variations opposées de la chronaxie et de la rhéobase.



Graphique VI

QUATRIEME EXPERIENCE

Observation n° 2. — Graphique VII.

M. Mou.... Myasthénie.

A) Première expérience : 20 juin 1938.

Biceps droit, courte portion, point moteur, chronaxie avant l'épreuve 0.10 normale.

— Courant galvanique tétanisant 3 minutes. Le tétanos s'affaiblit dès les premiers passages et disparaît au bout de 2 minutes 30 secondes.

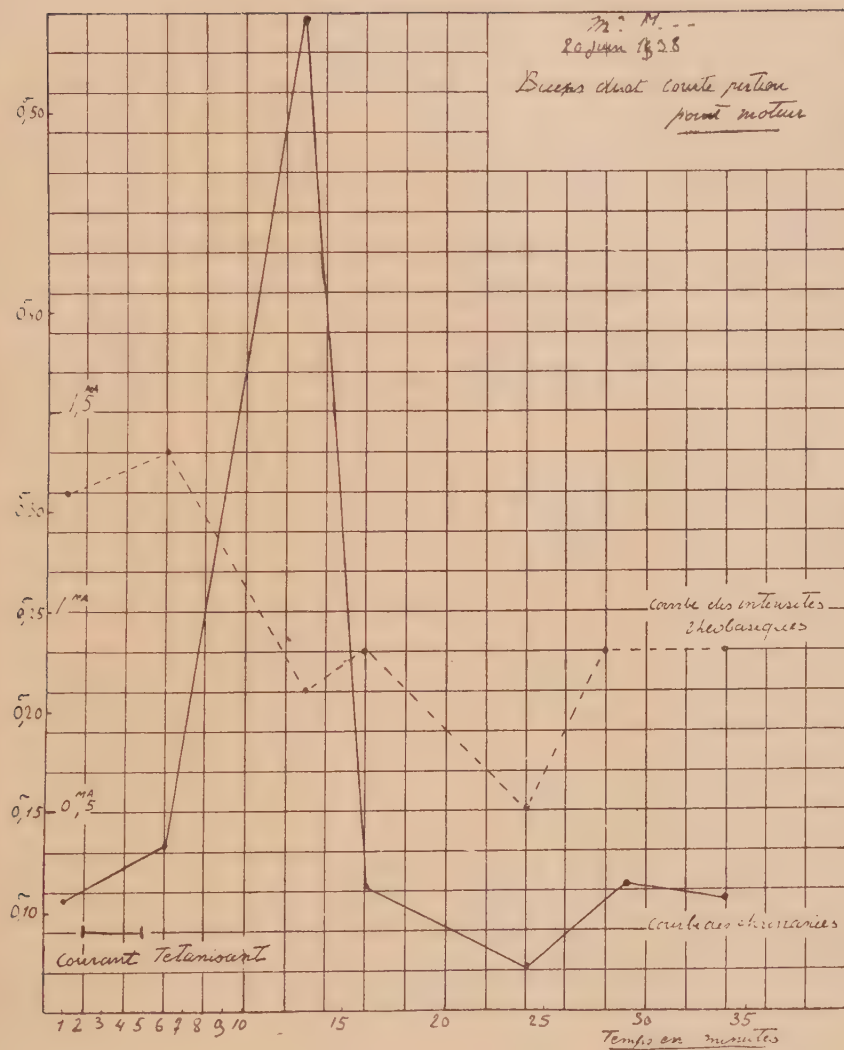
— Mesures de chronaxie après le tétanos.

Une minute plus tard 0.13.

7 minutes après 0.55 qui marque le sommet de la courbe.

Chute brusque à la valeur initiale en 3 minutes et la courbe se maintient à ce niveau après quelques oscillations.

Notons encore la variation inverse de la chronaxie et de la rhéobase.



Graphique VII

B) Deuxième expérience : 27 juin 1938. — *Graphique VIII.*

Biceps droit, courte portion, point moteur, avant l'épreuve chronaxie normale 0⁰06.

60 mouvements de flexion-extension de l'avant-bras droit sur le bras.

Les derniers nettement ralentis.

La chronaxie s'élève après l'épreuve à 0⁰39. Nous notons encore :

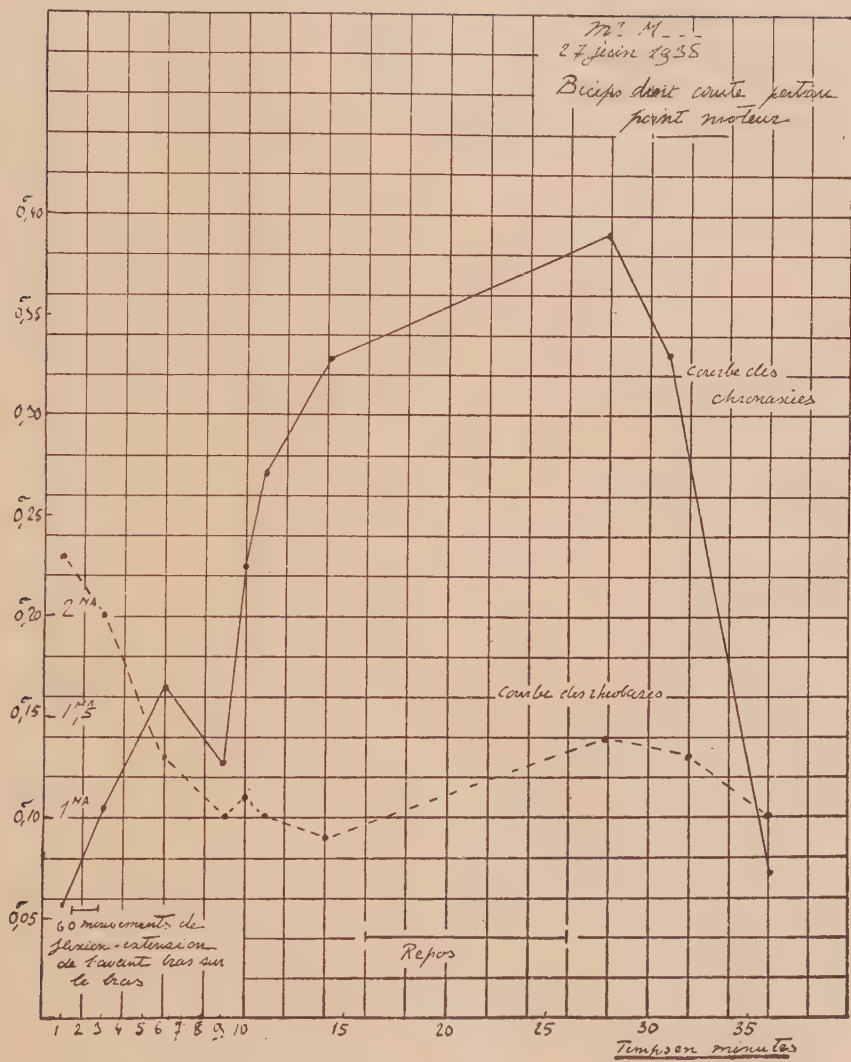
— L'influence des mesures rapprochées qui font augmenter la chronaxie.

— La variation inverse de la rhéobase.

Des expériences analogues furent effectuées avec des résultats identiques :

sur le biceps gauche ;

le long supinateur droit et gauche.



Graphique VIII

L'expérience de fatigabilité fut également pratiquée chez des sujets présentant un syndrome clinique d'asthénie assez voisin de la maladie d'Erb-Goldflam mais s'en distinguant nettement par des signes traduisant une atteinte indiscutable du tronc cérébral.

PREMIERE EXPERIENCE

Madame Chav...

Syndrome clinique de fatigabilité avec aggravation lors de grossesses.

Syndrome protubérantiel avec signe de Babinski à droite.

Observation n° 13. — (Publiée par CROUZON et CHRISTOPHE, Société de Neurologie).

A) Première expérience. Graphique IX.

Biceps gauche, courte portion, point moteur avant l'épreuve chronaxie normale 0⁰07.

La malade effectue 16 mouvements de flexion— Extension de l'avant-bras sur le bras.

Une minute plus tard la chronaxie s'est élevée à 0⁰19.

Puis de nouveau 20 mouvements analogues de flexion-extension.

Nouvelle augmentation 0⁰39.

Puis la courbe descend progressivement : 0⁰23 — 0⁰21 — 0⁰12 et reste à ce niveau.

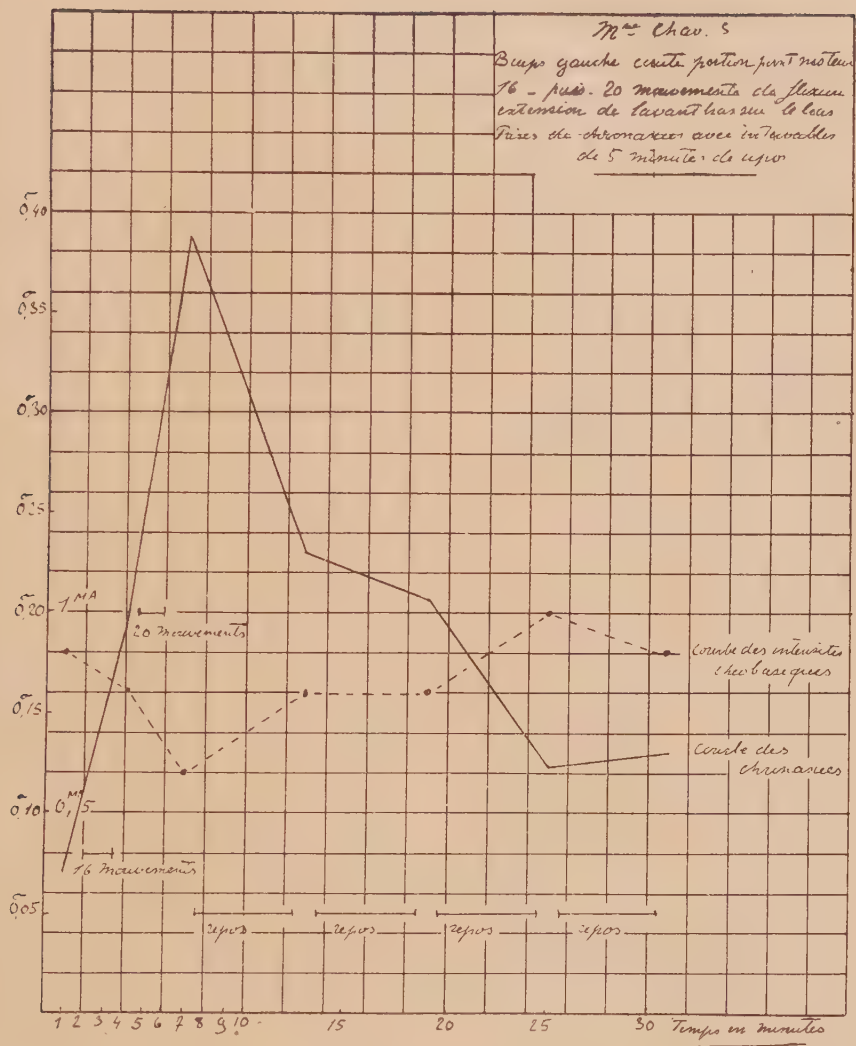
La rhéobase varie en sens inverse et baisse tandis que la chronaxie s'élève.

Nous retrouvons donc dans cette courbe tous les éléments des précédentes :

— élévation de la chronaxie pour un travail minime qui ne détermine aucune modification chez le sujet normal.

— retour lent vers la normale : 25 minutes après la deuxième épreuve la chronaxie n'est pas encore revenue au chiffre initial.

— variation inverse de la rhéobase.



Graphique IX

B) *Deuxième expérience. — Graphique X.*

Biceps droit, courte portion, point moteur, mesures de chronaxies sans arrêt.

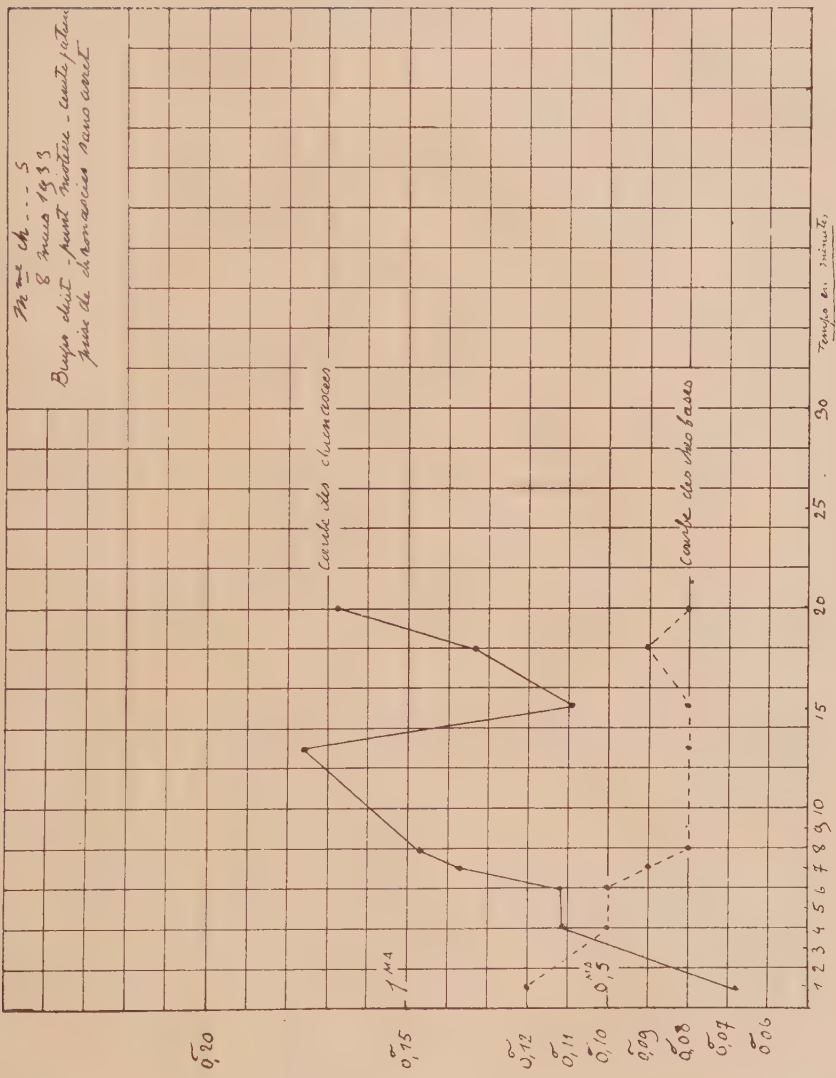
La chronaxie s'élève de 0^o07 à 0^o17.

Baisse après quelques mesures plus espacées pour remonter de nouveau.

La rhéobase varie en sens inverse.

D'autres expériences ont été effectuées avec des résultats identiques sur : le biceps droit — l'orbiculaire de la lèvre inférieure; le deltoïde droit et gauche.

Il existait également dans tous les muscles examinés une concordance entre la variation des chronaxies et la réaction myasthénique de Jolly.



Graphique X

DEUXIEME EXPERIENCE

Observation n° 10. — Graphique XI.

M. B...

pseudobulbaire ;

présentant un syndrome de fatigabilité clinique.

Epreuve de fatigabilité : 20 mars 1926.

Orbiculaire de la paupière inférieure droite point moteur.

Chronaxie avant l'épreuve : 0^o45 normale.

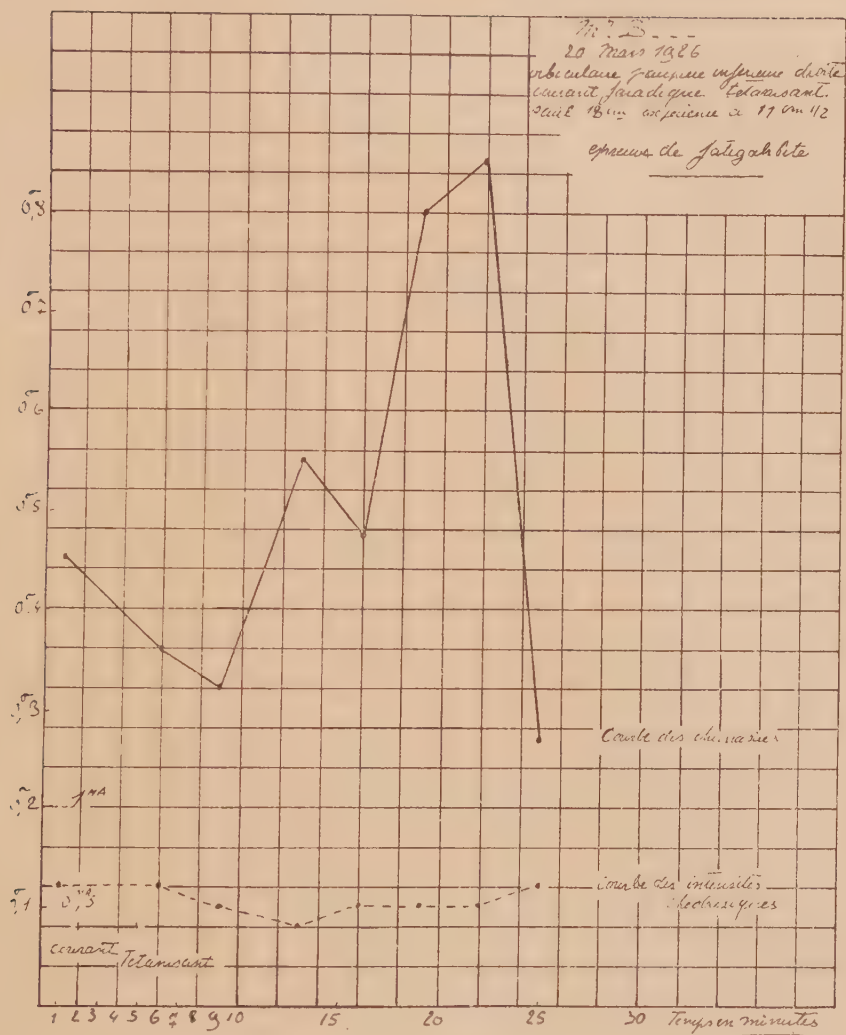
Courant faradique tétanisant 3 minutes, une minute après la fin du tétanos la chronaxie a baissé à 0^o36 puis 0^o32.

Mais rapidement elle s'élève : 0^o85 et retombe au-dessous du chiffre initial.

La rhéobase a peu varié.

Des épreuves analogues ont été effectuées sur l'orbiculaire de la lèvre inférieure droite ; le trapèze cervical droit et gauche ; le deltoïde gauche et le biceps droit.

Sur tous ces muscles, la chronaxie normale avant l'épreuve s'élève après le passage du courant tétanisant jusqu'à 2 à 3 fois sa valeur initiale et revient lentement à la normale.



Graphique XI

2) RESULTATS — DISCUSSION

Le blocage à la jonction myoneurale.

L'étude des chronaxies après épreuve de fatigabilité nous apprend que :

A) Au repos, la chronaxie du muscle est normale au point moteur — ce qui nous permet de conclure à l'intégrité du neurone moteur périphérique, et à l'absence de modifications de l'excitabilité musculaire à une première contraction.

B) Après un travail musculaire très minime apparaît un hétérochronisme analogue à celui du *curare*.

La chronaxie du muscle augmente.

Celle du nerf ne varie pas — BOURGUIGNON — MARINESCO — SAGER et KREINDLER.

C) Ces résultats confirment l'hypothèse d'un blocage de la transmission de l'influx nerveux à la jonction myoneurale.

Cette hypothèse d'un trouble de la jonction myoneurale se trouve encore confirmée par l'ensemble de l'étude électrologique.

Les *myogrammes* obtenus chez les myasthéniques furent à diverses reprises comparés à une curarisation. BLAKE PRITCHARD WALKER, BRISCOE.

L'*électromyographie* démontre que la fatigue du muscle myasthénique se traduit par une diminution d'amplitude du courant d'action tandis que la fréquence reste la même.

Au contraire la fatigue du muscle normal se manifeste par une augmentation d'amplitude avec une fréquence diminuée. — PRITCHARD 1930.

Cette diminution d'amplitude du courant d'action fut observée pour la première fois par ATHANASIU et HARRISSON en 1914. Elle fut retrouvée depuis par HERZOG (1917), SCHAFER et BURGER (1922), WOOLF, KEUTMANN et COBB (1928), PRITCHARD (1930), LINDSLEY (1935). Seul BOURGEOIS (1929) n'observe aucune diffé-

rence électro-myographique entre la fatigue du sujet normal et celle du myasthénique.

Se basant sur l'ensemble de ces constatations LINDSLEY conclut que le neurone moteur est fonctionnellement normal dans la myasthénie et adresse au muscle une succession d'incitations motrices. La diminution d'amplitude peut être interprétée comme un blocage de la transmission de l'influx nerveux à la jonction myoneurale.

Ainsi nous voyons la concordance de tous ces résultats :

- Myogrammes de type curarisation;
- Hétérochronisme;
- diminution d'amplitude du courant d'action avec fréquence conservée.

Ces observations nous invitent à incriminer un trouble myoneural à la base de la myasthénie.

Soulignons enfin la constance de l'hétérochronisme qui ne s'est jamais démentie chez aucun des 30 myasthéniques observés à la Salpêtrière entre 1925 et 1941.

Le trouble myoneural est-il spécifique de la myasthénie ?

Une première restriction s'impose si l'on considère les résultats de l'épreuve de fatigabilité chez des sujets non myasthéniques. C'est ainsi que nous avons pu mettre en évidence l'hétérochronisme chez deux malades qui ne présentaient pas une myasthénie pure, et surtout chez de nombreux asthéniques.

L'hétérochronisme ne paraît donc pas spécifique de la maladie d'Erb-Godflam.

Il est intéressant d'autre part de comparer l'étude des chronaxies du myasthénique et celle du sujet normal :

LAPICQUE (1919) montre le premier la production d'hétérochronisme sur le gastrocnémien de la grenouille exécutant un travail jusqu'à la fatigue et compare ce fait à la curarisation vraie.

BOURGUIGNON et LAUGIER (1928) étudient la fatigue du sujet normal :

- Un poids de 50 à 100 grammes est suspendu par un fil à

l'extrémité d'un doigt que le sujet tient étendu et relève à une hauteur fixe grâce à un repère qu'il regarde.

— La chronaxie est mesurée toute les deux minutes environ pendant l'expérience. Lorsque la fatigue est telle que le sujet ne peut plus soutenir le poids, on le supprime et on continue à mesurer la chronaxie.

Dans ces conditions BOURGUIGNON et LAUGIER ont constaté que la chronaxie musculaire s'élève de 2 à 3 fois sa valeur initiale. Elle revient très rapidement à la normale aussitôt que le poids est détaché.

1°) Ainsi la chronaxie du point moteur augmente de deux à trois fois sa valeur initiale; au contraire celle du nerf ne varie pas.

2°) La fatigue produit, outre l'augmentation de la chronaxie au point moteur musculaire, un hétérochronisme entre le point moteur et le nerf.

3°) L'apparition de la fatigue s'explique vraisemblablement par cet hétérochronisme.

La sensation de fatigue disparaît très vite et la chronaxie revient très rapidement à sa valeur initiale.

Ainsi la fatigue normale détermine un hétérochronisme très comparable à celui du myasthénique, également produit par le travail musculaire.

Seules diffèrent des nuances quantitatives:

— chez le myasthénique un effort très minime, la seule prise d'une mesure suffit à faire varier la chronaxie;

— l'hétérochronisme est d'autant plus accusé et plus persistant que le syndrome myasthénique est plus grave;

— Nous avons noté à plusieurs reprises que l'hétérochronisme ne se développait parfois qu'après un certain temps de latence.

Ces nuances qui nous permettent une analyse du syndrome myasthénique, dont nous verrons plus loin les conclusions, ne permettent pas cependant de considérer l'hétérochronisme comme caractéristique de la maladie d'Erb-Goldflam. Certes il se rencontre dans la myasthénie avec une constance très particulière, il la déborde cependant et ne peut être considéré comme un test de valeur absolue.

TROISIEME PARTIE

LE TEST A LA PROSTIGMINE

Les chapitres précédents nous ont montré combien il était difficile sur les seuls éléments cliniques et électrophysiologiques, de tracer une frontière entre la maladie d'ERB-GOLDFLAM et certaines fatigues pathologiques.

En présence de ce problème, les auteurs nord-américains se basant sur l'efficacité remarquable de la prostigmine en firent un test de valeur absolue.

Nous abordons ici l'étude clinique et électrique de ce test et son analyse critique.

CHAPITRE I

L'ACTION DE LA PROSTIGMINE SUR LA FATIGUE DU MYASTHENIQUE LE TEST A LA PROSTIGMINE

M. B. WALKER (1934) invoquant le rapprochement établi entre le syndrome myasthénique et l'intoxication par le curare, étudie l'action du salicylate de physostigmine sur le syndrome d'ERB. Elle obtient, par injection sous-cutanée de cette substance, la disparition totale de la fatigue en une demi-heure à une heure. Cette action n'est que transitoire et s'efface deux à quatre heures plus tard selon la dose injectée.

L'année suivante M.-B. WALKER propose la prostigmine plus efficace et moins toxique. L'efficacité de cette substance fut confirmée par LAURENT-PRITCHARD, puis par de très nombreux auteurs. Plus de deux cents observations furent rapportées qui confirmaient ces résultats. A part quelques exceptions sur lesquelles nous reviendrons, les auteurs sont unanimes.

L'effet de la prostigmine varie selon la dose injectée et la gravité du syndrome myasthénique. La durée d'action est moindre si le sujet effectue après l'injection un travail musculaire important.

Dans l'ensemble les résultats dans une forme de gravité moyenne peuvent être ainsi schématisés.

Dose de Prostigmine (injection intra-mus.)	Début du maximum de l'amélioration	Durée
0,5 milligramme	30 minutes	2-3 heures
1 milligramme	20 minutes	3-4 heures
1,5 milligramme	10 minutes	4-5 heures
2 milligrammes	8 minutes	5-6 heures
2,5 milligrammes	5 minutes	6-8 heures

Il est prudent d'associer aux fortes doses une injection de sulfate d'atropine afin d'éviter les effets secondaires :

Coliques abdominales, diarrhée, vomissements, bradycardie, crises asthmatiformes.

On injectera :

1/4 de milligramme de sulfate d'atropine pour 1 milligramme de prostigmine.

1/3 de milligramme de sulfate d'atropine pour 1,5 milligramme de prostigmine.

1/2 milligramme de sulfate d'atropine pour 2 milligrammes de prostigmine.

2/3 de milligramme de sulfate d'atropine pour 2,5 milligrammes de prostigmine.

Cependant l'action passagère de la drogue fit préférer l'absorption par voie buccale de comprimés dosés à quinze milligrammes de prostigmine. Il est théoriquement admis que trente milligrammes par voie buccale exercent une action comparable à celle d'une injection d'un demi-milligramme.

Ainsi certains malades grâce à un traitement ininterrompu purent reprendre une vie normale et dans les cas les plus favorables l'exercice de leur profession. Il est des cas cependant où le médicament cesse d'être efficace. Nous y reviendrons plus loin. *Nous n'envisageons ici en vue du diagnostic de la maladie que l'effet des premières injections.*

LE TEST A LA PROSTIGMINE

Se basant sur l'action de la prostigmine, VIETS, MITCHELL et SCHWAB proposent dans les cas difficiles d'en faire un véritable test et recommandent la technique suivante :

Ils déterminent d'abord le symptôme le plus accusé : le ptosis, par exemple.

Il est fait une injection intramusculaire d'un milligramme et demi de prostigmine et simultanément une injection sous-cutanée d'un milligramme de sulfate d'atropine.

Le symptôme choisi et ses modifications sont observées à dix minutes d'intervalle pendant une heure.

Les réactions ainsi notées sont classées de 0 à 4.

4 pour la disparition totale du symptôme.

3 pour une grande amélioration.

2 pour une amélioration légère.

1 pour le minimum : simple sensation subjective.

Le total idéal serait de 48.

Les auteurs considèrent que :

— au-dessous de 8 : la réaction est négative : le diagnostic de myasthénie est rejeté formellement.

— de 8 à 18 le résultat est douteux : il faut refaire l'épreuve.

— au-dessus de 18 le diagnostic de maladie d'ERB est accepté sans discussion.

VIETS et SCHWAB étudièrent leur test chez de nombreux sujets et purent ainsi parmi des cas difficiles faire quatre fois le diagnostic de myasthénie.

Cette méthode connut en Amérique une large diffusion :

GAMMON et SCHEIE publient une série de vingt et un cas douteux ou quatre fois le diagnostic de myasthénie fut porté grâce au test à la prostigmine.

HARVEY et WHITEHILL sur vingt-trois cas reconnaissent ainsi neuf myasthénies.

Tous insistent sur la rapidité d'action impressionnante — Dramatic Effect — dans les myasthénies authentiques. Ainsi s'affirme pour les promoteurs du test un caractère véritablement pathognomonique de la maladie d'ERR.

CHAPITRE II

CONTROLE ELECTROLOGIQUE DU TEST A LA PROSTIGMINE

Ayant eu l'occasion d'observer plusieurs cas de myasthénie à la clinique neurologique de la Salpêtrière, nous avons repris sous la direction de notre maître Monsieur le Docteur BOURGUIGNON l'étude électrique du test à la prostigmine.

PREMIER CAS

Mme Gr... —

Observation N° 1.

MYASTHENIE.

10 mars 1941.

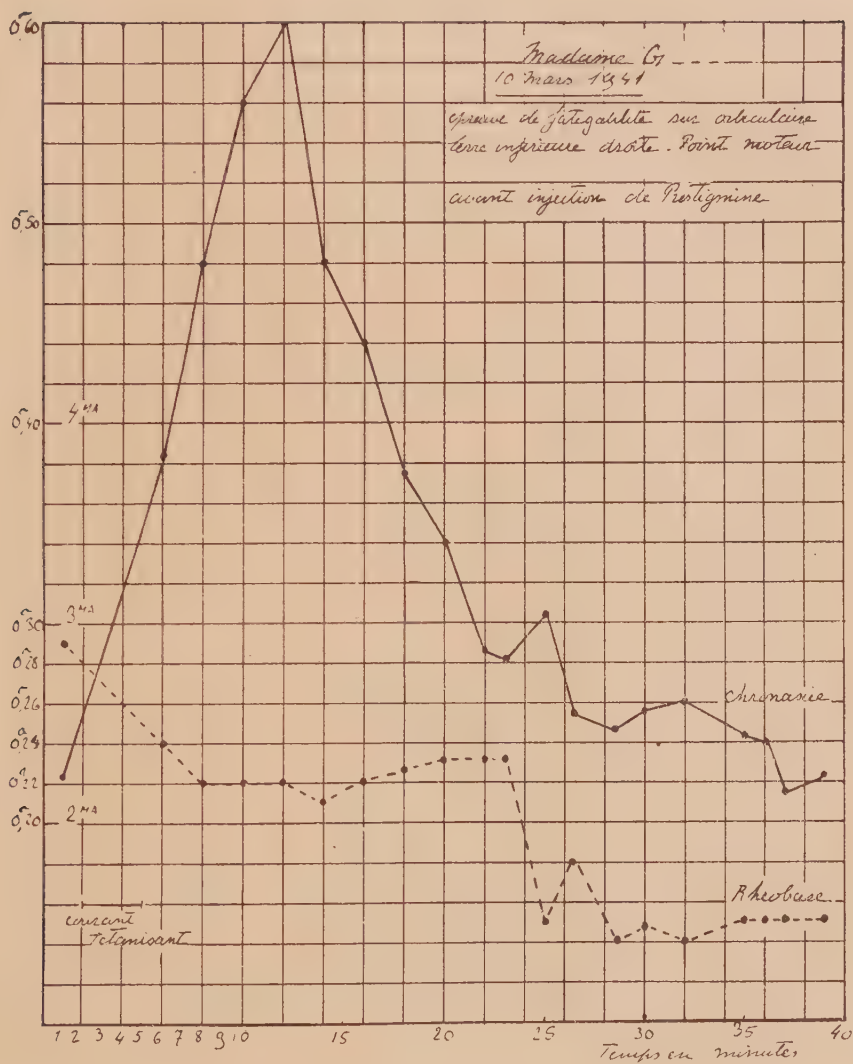
A) *Epreuve de fatigabilité avant prostigmine graphique XII.*

Orbiculaire de la lèvre inférieure droite. Point moteur chronaxie normale avant l'épreuve 0,22. Courant galvanique tétanisant trois minutes.

Une minute après la fin du tétanos la chronaxie s'est élevée 0,38 elle monte encore aux mesures suivantes pour atteindre 0,60 près du triple de la valeur initiale elle redescend progressivement mais ne revient à la valeur initiale que trente-deux minutes après la fin du tétanos.

La courbe des rhéobases varie en sens inverse, à 2 MA,9 avant le tétanos elle baisse à 2 MA,2 tandis que la chronaxie s'élève.

L'étude de la réaction myasthénique de Jolly sur les modifications du tétanos, n'avait montré qu'un léger affaiblissement à partir du cinquième passage sans diminution importante.



Graphique XII

B) *Injection sous-cutanée d'un demi-milligramme de prostigmine.*

Etude clinique du test.

10 minutes après l'injection le ptosis de la paupière supérieure droite a disparu, le strabisme tend à diminuer.

20 minutes plus tard la malade peut sans aucune gêne élever les bras et placer la main sur la nuque, cinquante fois de suite. La marche s'effectue sans aucune gêne.

45 minutes après l'injection le strabisme a disparu, de même la limitation des mouvements du globe oculaire droit vers le haut.

La T. A. ne s'est pas modifiée. Le pouls bat au rythme de 70 par minute comme avant l'expérience.

L'amélioration a commencé à décroître trois heures après l'injection et la malade revient à l'état initial quatre heures après l'administration de prostigmine.

Etude électrique. *Graphique XIII.*

45 minutes après l'injection, au maximum de l'amélioration clinique, expérience de fatigabilité sur le même muscle :

orbiculaire de la lèvre inférieure droite. Point moteur. La chronaxie est identique au chiffre initial précédent : 0 σ ,22.

La rhéobase a baissé 1 ma, 3.

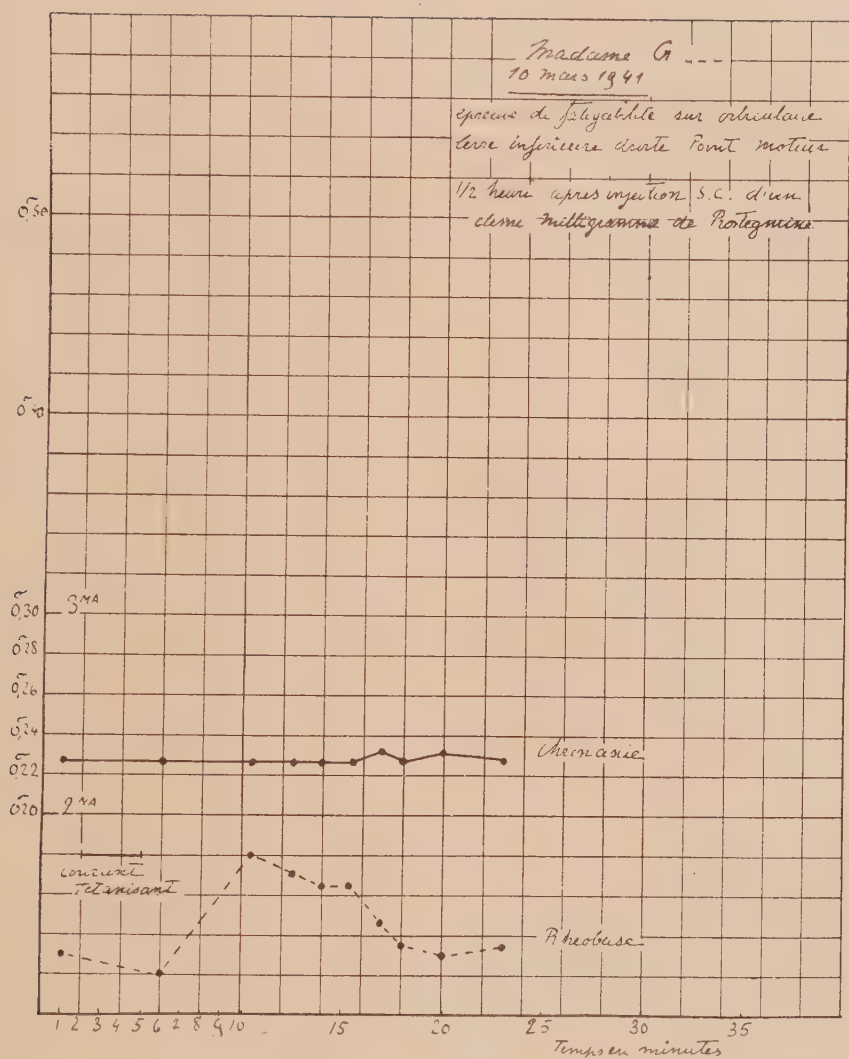
Courant galvanique tétanisant trois minutes aucun affaiblissement du tétanos pendant toute la durée de passage du courant. La réaction myasthénique classique douteuse avant l'injection de prostigmine a totalement disparu.

La chronaxie se maintient à la valeur initiale pendant toute la durée des mesures : 25 minutes.

La rhéobase a faiblement oscillé autour de la valeur initiale.

Ainsi l'hétérochronisme après épreuve de fatigabilité a totalement disparu.

Cette disparition de l'hétérochronisme a coïncidé avec le maximum de l'amélioration clinique.



Graphique XIII

DEUXIEME CAS

Monsieur Th...

Observation N° 3.

MYASTHENIE

23 septembre 1940

A) *Epreuve de fatigabilité avant prostigmine. Graphique XIV.*

Biceps gauche courte portion point moteur. La chronaxie au repos est normale 0,075 courant galvanique tétanisant trois minutes.

Le tétanos baisse au septième passage. Seule la secousse initiale persiste au dixième passage.

Il existe donc chez ce malade une réaction myasthénique classique de Jolly.

Mesure des chronaxies après la fin du tétanos une minute après la chronaxie a baissé 0,055, mais elle remonte progressivement pour atteindre 0,11, puis 0,12 soit plus du double de la valeur initiale. Elle baisse ensuite mais ne revient au chiffre initial que dix-sept minutes après la fin du tétanos. La rhéobase varie peu mais en sens inverse de la chronaxie.

Ainsi, chez ce malade la réponse à l'épreuve de fatigabilité telle que nous l'avons définie plus haut est caractéristique.

B) Injection sous-cutanée d'un demi-milligramme de prostigmine.

Etude clinique du test.

10 minutes après l'injection le ptosis a notablement diminué. La voix reprend un timbre normal.

5 minutes plus tard le sujet peut élever les bras verticalement et les maintenir dans cette position.

La marche rapide est possible sans aucune gêne une demi-heure après l'injection, le ptosis a disparu. Le malade éprouve une sensation de bien-être.

La tension artérielle ne s'est pas modifiée.

Le pouls est légèrement ralenti de 80 pulsations par minute, à 60.

Aucun malaise digestif, ni douleurs abdominales ni nausées ne seront ressenties pendant toute la durée de l'expérience.

Cette amélioration dure quatre heures puis la fatigabilité commence à reparaitre.

Les paupières supérieures des deux côtés sont un peu tombantes.

Le malade ne peut compter à haute voix au delà de 50.

Il ne peut élever les bras verticalement ni les maintenir en position horizontale plus de deux minutes.

La marche est ralentie et devient difficile.

Etude électrique.

Graphique xv.

Une épreuve de fatigabilité a été effectuée dans les mêmes conditions quarante-cinq minutes après l'injection de prostigmine, au maximum de l'amélioration clinique.

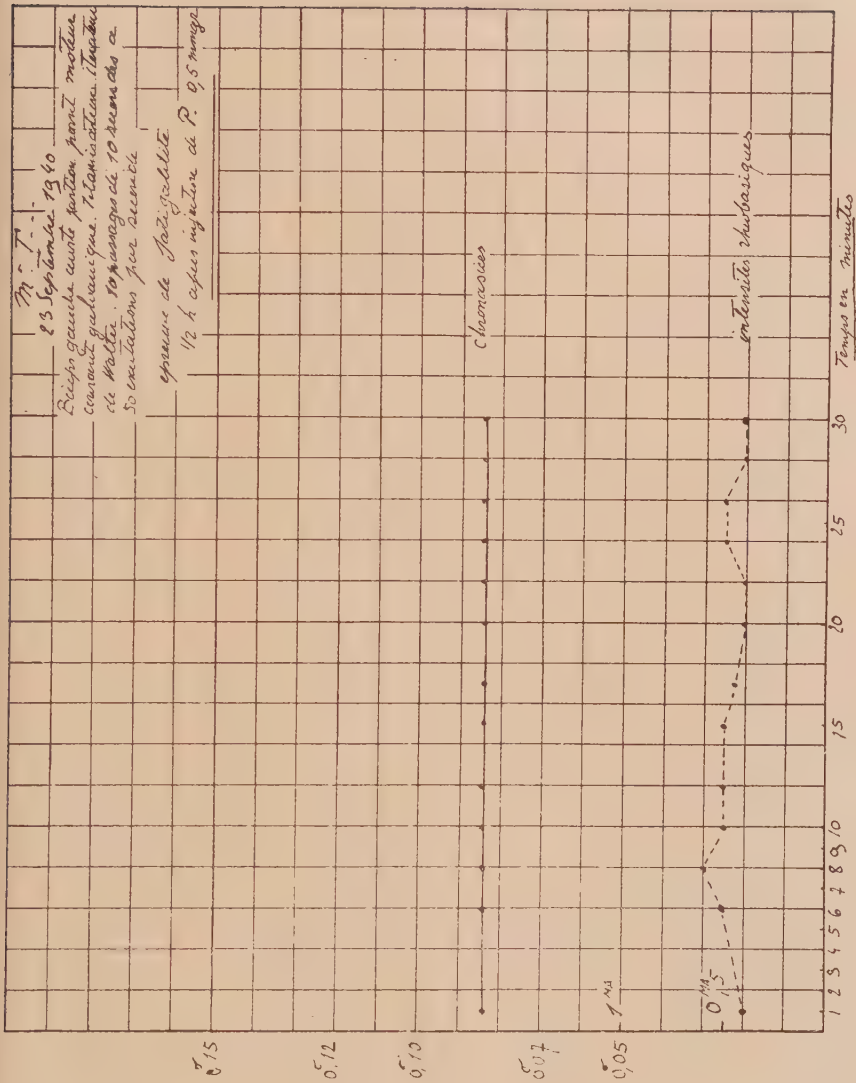
Chronaxie avant tétanisation 0,075.

Courant galvanique tétanisant trois minutes.

Aucune diminution de hauteur du tétanos pendant toute la durée de passage du courant.

Mesures des chronaxie après le tétanos.

La chronaxie se maintient au même chiffre aussi longtemps que les mesures sont effectuées.



Graphique XV

La rhéobase ne varie pas.

Ainsi après injection de prostigmine la réaction myasthénique classique a disparu.

La chronaxie au point moteur musculaire ne se modifie pas.

TROISIEME CAS

Mme Ba...

Observation N° 6.

MYASTHENIE, expériences faites par M. le Docteur BOURGUIGNON.

A) Epreuve de fatigabilité avant prostigmine

Graphique xvi.

L'expérience a été faite sur le point moteur de la courte portion du biceps gauche.

Chronaxie normale avant le tétanos 0,05.

Tétanisation par courant faradique à 10 centimètres, 3 minutes.

Le tétanos est épuisé au bout de 2 minutes 30 secondes.

Cette malade présente donc une réaction myasthénique classique caractéristique. Mesures de chronaxie après tétanos :

Elévation considérable de la chronaxie 0,50, dix fois la valeur initiale. deux minutes plus tard elle augmente encore et atteint 0,64.

On décide alors de faire des mesures à intervalles très éloignés après des périodes de repos.

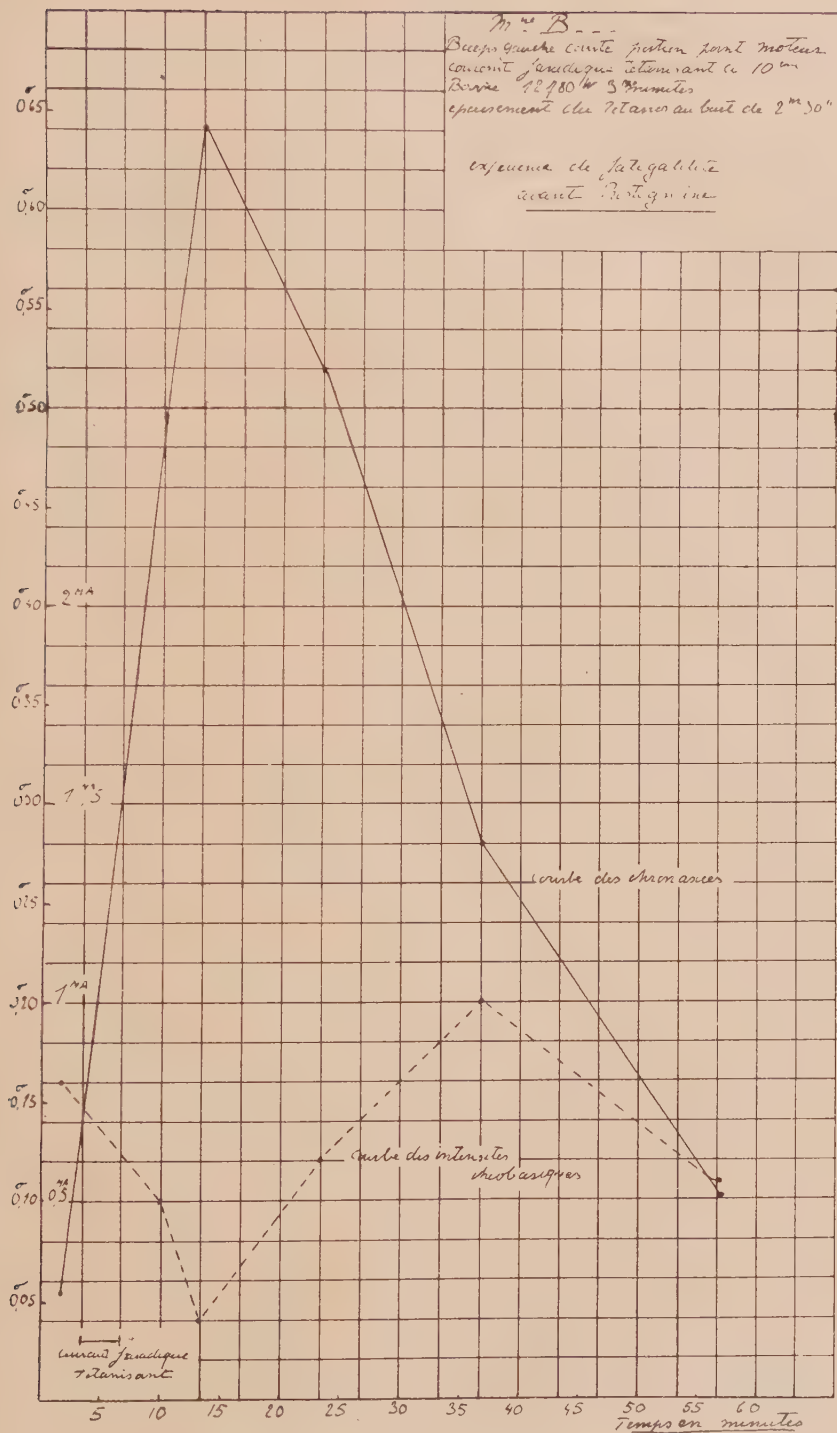
10 minutes après 0,52.

13 minutes plus tard 0,28.

20 minutes après 0,10.

Ainsi la chronaxie s'est élevée de plus de dix fois sa valeur initiale. Malgré des période de repos avec mesures très espacées, elle atteint encore cinquante minutes après la fin du tétanos le double de sa valeur initiale.

La courbe des rhéobases révèle de manière particulièrement démonstrative la variation inverse.



Graphique XVI

B) Epreuve de fatigabilité après prostigmine

Graphique xvii.

La même épreuve est répétée sur le même muscle deux heures après une injection intramusculaire d'un demi-milligramme de prostigmine.

La chronaxie avant tétanos est normale 0 σ ,08.

Courant faradique tétanisant trois minutes.

Une minute après la fin du tétanos 0 σ ,09, trois minutes plus tard, 0 σ ,10 puis retour à la normale en vingt minutes.

La rhéobase s'est légèrement élevée puis redescend un peu au-dessous de sa valeur initiale.

La comparaison des deux courbes établies à la même échelle (graphique XVI et XVII est particulièrement démonstrative.

Elévation de la chronaxie:

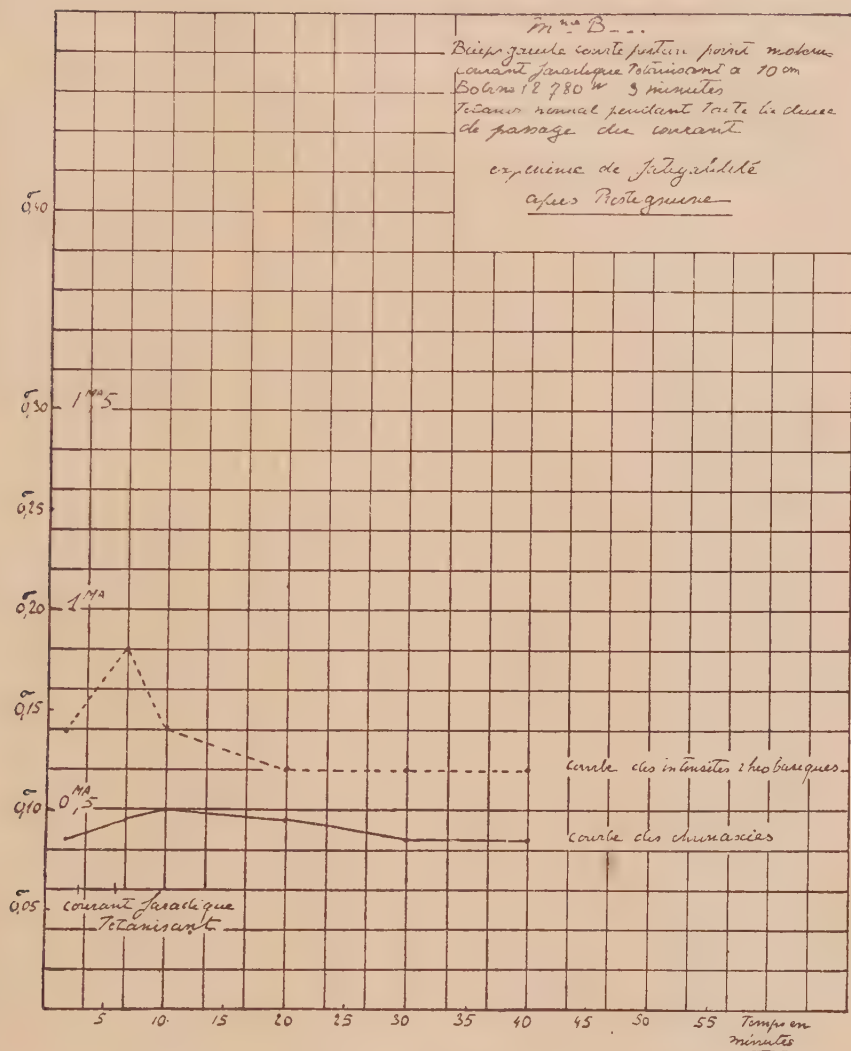
avant prostigmine 0 σ ,05 à 0 σ ,64.

après prostigmine 0 σ ,08 à 0 σ ,10.

Retour à la normale.

Avant prostigmine. Malgré les période de repos, cinquante minutes après la fin du tétanos elle est encore le double de la valeur initiale.

Après prostigmine, retour complet à la normale en vingt-trois minutes.



Graphique XVII

QUATRIEME CAS

Monsieur Del..

Observation N° 4

(Observation publiée par BEHAGUE à la Société de Neurologie de Paris.)

Première série d'expériences (BOURGUIGNON).

Epreuve de fatigabilité

A) Avant traitement par la prostigmine.

Graphique XVIII.

Chronaxie normale avant l'épreuve 0 σ ,055.

Courant faradique tétanisant trois minutes, aucune diminution du tétanos pendant toute la durée de passage du courant, pas de réaction myasthénique classique.

Mesures de chronaxie

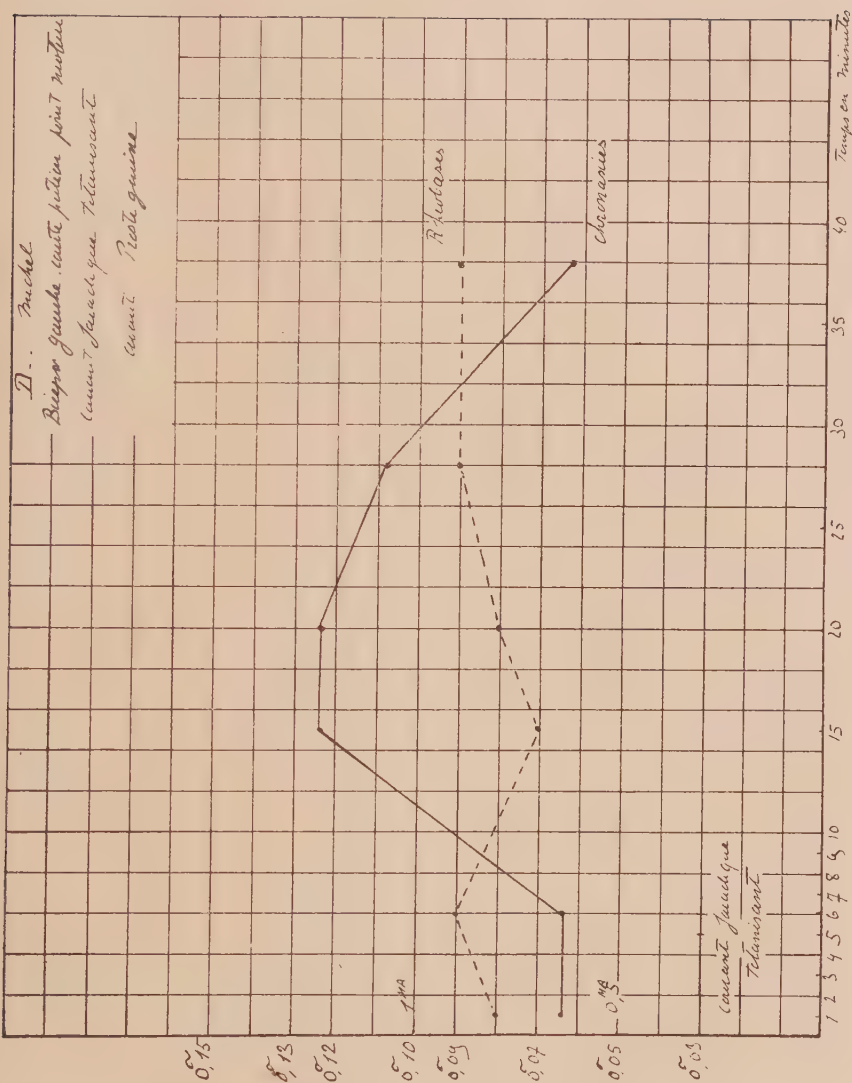
Une minute après la fin du tétanos pas de variation.

8 minutes plus tard la chronaxie a doublé 0 σ ,12, et se maintient à la même valeur à la mesure suivante.

Puis elle baisse progressivement mais ne revient au chiffre initial que trente-deux minutes après la fin du tétanos.

La rhéobase a varié légèrement en sens inverse.

Ainsi, avant prostigmine pas de réaction myasthénique classique mais courbe de chronaxie caractéristique.



Graphique XVIII

Graphique XIX.

B) La même épreuve est répétée dans les mêmes conditions sur le même muscle deux heures après une injection de prostigmine : un demi-milligramme intramusculaire.

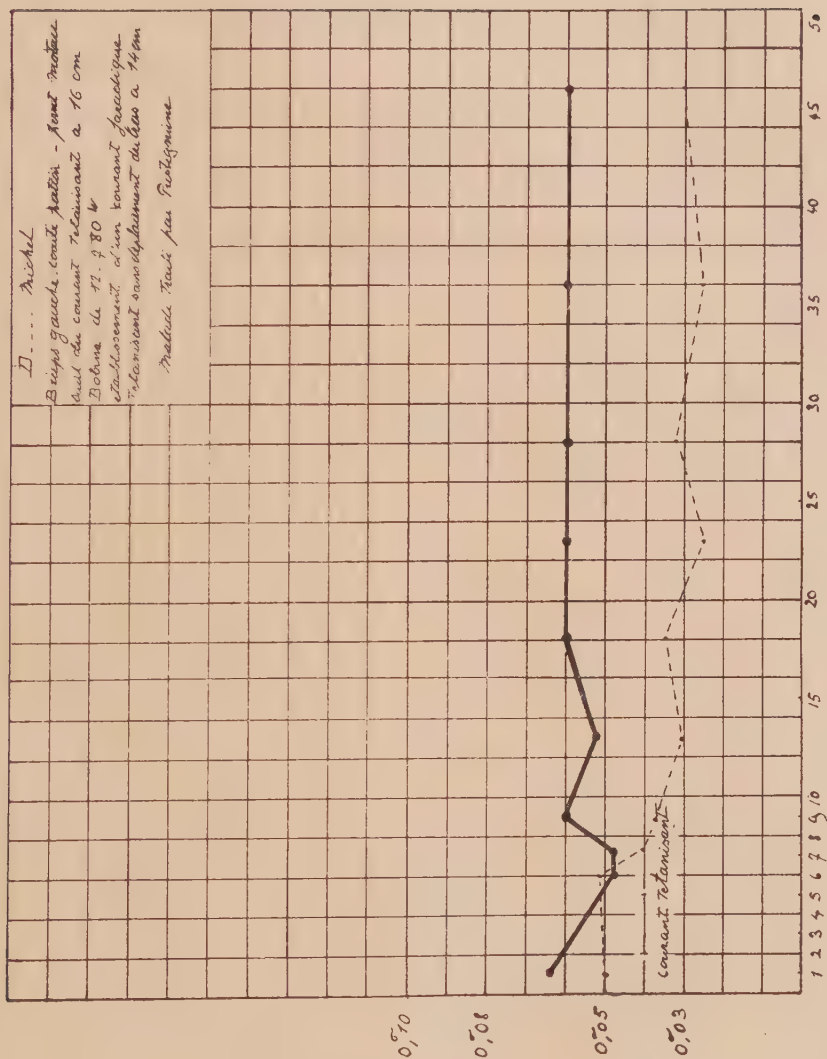
Chronaxie avant l'épreuve 0,055 normale.

Courant faradique tétanisant trois minutes, aucune modification du tétanos.

Mesures de chronaxie.

Après avoir légèrement diminué dans les premières minutes la chronaxie se maintient à une valeur légèrement inférieure au chiffre initial aussi longtemps que les mesures sont poursuivies.

La rhéobase a légèrement baissé.



Graphique XIX

DEUXIEME SERIE D'EXPERIENCES

(Docteur BOURGUIGNON)

Graphique xx.

A) Trente mouvements de flexion-extension rapide de l'avant-bras droit sur le bras.

Les derniers mouvements s'effectuent péniblement.

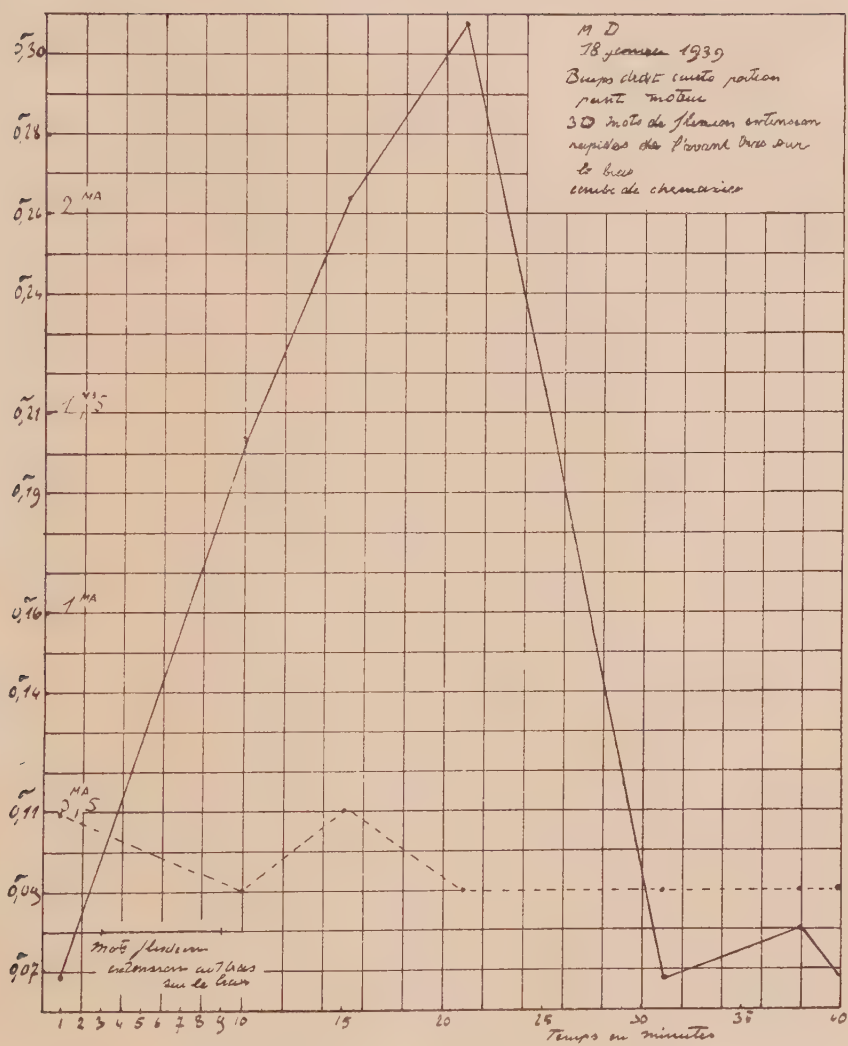
Biceps droit courte portion point moteur. Avant le travail chronaxie normale 0 σ ,07, après l'épreuve la chronaxie s'élève rapidement.

0 σ ,20 une minute plus tard.

0 σ ,26 cinq minutes après

et dépasse 0 σ ,30, douze minutes après la fin de l'épreuve. Elle revient au chiffre initial vingt-deux minutes après la fin du travail.

chromes



Graphique XX

B) Deux heures après une injection de prostigmine d'un demi-milligramme: *Graphique xxi.*

Cinquante mouvements de flexion extension de l'avant-bras sur le bras.

Biceps droit courte portion point moteur, chronaxie avant l'épreuve 0,04.

Après le travail la chronaxie s'est légèrement élevée 0,05 puis 0,06. Elle revient au chiffre initial douze minutes après la fin de l'épreuve.

Les deux courbes établies à la même échelle permettent la comparaison:

Augmentation de la chronaxie:

avant prostigmine de 0,07 à 0,30.

après prostigmine de 0,04 à 0,06.

Temps de retour à la normale:

avant prostigmine, 24 minutes.

après prostigmine, 12 minutes.

CINQUIEME CAS

Madame De...

Observation N° 5

MYASTHENIE

Graphique XXII

(Observation publiée par DUVOIR, POLLET, LAYANI et GAULTIER à la Soc. Méd. Hôp. de Paris.)

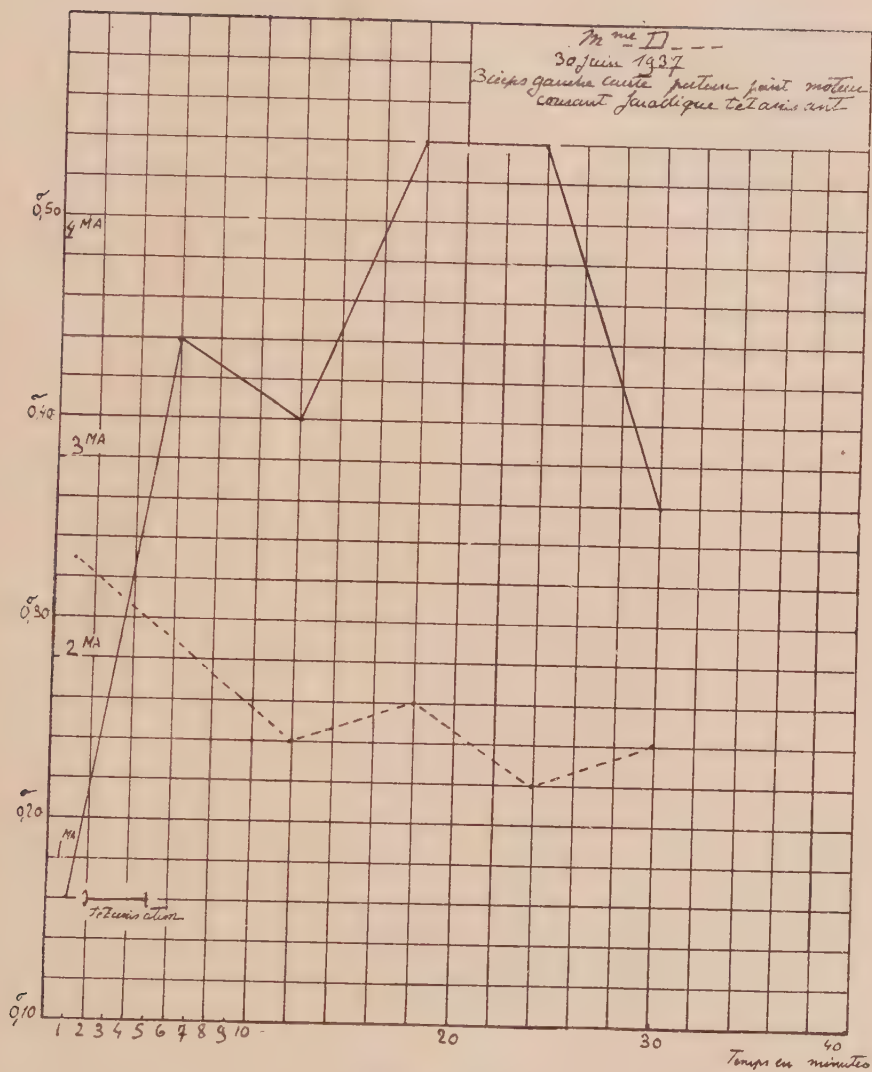
Expériences faites par M. le Docteur HUMBERT.

A) Avant traitement par prostigmine.

Biceps gauche courte portion point moteur, chronaxie normale avant l'épreuve 0^c,16 courant faradique tétanisant, pas de réaction myasthénique classique, mesures de chronaxie après la fin du tétanos.

Une minute plus tard 0^c,44 puis elle baisse légèrement à 0^c,40 et remonte à 0^c,54. Elle diminue ensuite, mais vingt-cinq minutes après la fin du tétanos elle est encore double du chiffre initial 0^c,38.

La rhéobase a varié en sens inverse.



Graphique XXII

B) Deux heures après une injection d'un demi-milligramme prostigmine même épreuve de fatigabilité sur le même muscle (*Graphique xxiii*).

La chronaxie s'élève légèrement de 0 σ ,12 à 0 σ ,16.

La rhéobase a légèrement baissé.

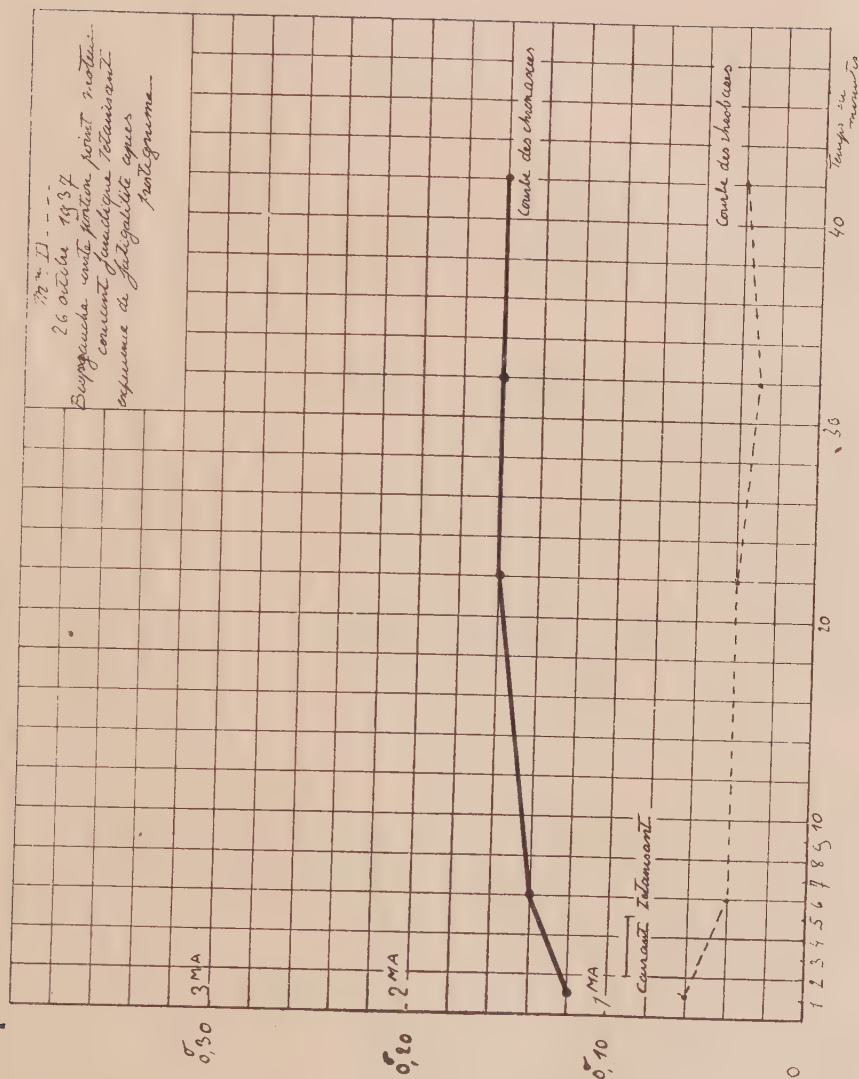
La comparaison établie entre les deux courbes à la même échelle montre :

Avant prostigmine :

la chronaxie s'est élevée de 0 σ ,16 à 0 σ ,54.

Après prostigmine :

elle a augmenté de 0 σ ,12 à 0 σ ,16.



R E S U L T A T S

L'ACTION DE LA PROSTIGMINE SUR L'HETEROCHRONISME

Ces expériences confirment donc l'action rapide totale mais passagère de la prostigmine sur le syndrome myasthénique.

Elles soulignent d'autre part la valeur de l'épreuve de fatigabilité de BOURGUIGNON, puisque la courbe des chronaxies évolue parallèlement au syndrome clinique: la chronaxie ne se modifie plus à la fatigue lorsque la fatigabilité clinique disparaît. L'étude des chronaxies permet aussi de préciser le mode d'action de la prostigmine. Nous pouvons supposer qu'elle exerce son influence heureuse à la jonction myoneurale en maintenant l'isochronisme entre le nerf et le muscle. Après prostigmine la chronaxie au point moteur musculaire n'augmente plus.

Ce fait fut également rapporté par LARUELLE, MASSION, VERNIORY et MOLDAVER et par MARINESCO. SAGER et KREINDLER.

Par contre, il ne semble pas que la prostigmine soit un médicament réellement spécifique. En d'autres termes, elle ne paraît pas agir directement sur la cause même de la maladie d'ERB.

Sans anticiper sur le chapitre de pathogénie nous nous bornerons seulement à quelques remarques.

a) Les effets de la prostigmine si brillants qu'ils paraissent ne sont que passagers, d'où la nécessité de répéter les injections ou l'absorption des comprimés pour entretenir une amélioration durable. Parfois même après l'injection de fortes doses, l'amélioration habituelle est suivie d'une phase de dépression. Cette aggravation secondaire sur l'état initial a été signalée dans quelques cas par MINSKI et STOKES, BOOTHBY, HYLAND, RUSSEL. Cet effet peu habituel n'est pas, en général un obstacle au traitement. Mais il reste difficilement explicable.

c) Il est des formes graves où l'action du médicament semble s'épuiser :

Après des résultats brillants, l'effet de la prostigmine devient de plus en plus incomplet et plus bref; d'où la nécessité de doses de plus en plus fortes et rapprochées.

Ainsi KENNEDY et WOLF sur neuf myasthéniques traités constatent quatre fois une aggravation après quatre mois de traitement, malgré des doses très élevées. D'autres auteurs ont observé des formes mortelles de myasthénie malgré la prostigmine : HARVEY et WHITEHILL, TARLAU, LAURENT et WALKER, COX et tout dernièrement SCHLESINGER: soit au total sept cas rapportés.

La fréquence de tels faits est difficile à apprécier car la plupart des cas furent publiés après une observation de quelques mois, un à deux ans au maximum.

Or, nous avons déjà insisté sur la lenteur parfois extrême de l'évolution de la maladie d'ERB. Une statistique portant sur des années pourrait réserver des surprises.

Reconnaissons cependant que si sa valeur spécifique est discutable, la prostigmine conserve une action thérapeutique remarquable, très supérieure dans l'ensemble à la majorité des traitements antérieurement proposés.

CHAPITRE III

CRITIQUE DU TEST A LA PROSTIGMINE

Il paraît d'autant plus difficile d'invoquer la spécificité de la prostigmine, qu'elle semble douée d'une certaine efficacité sur d'autres fatigues pathologiques et même sur des maladies nerveuses ou musculaires très différentes du syndrome d'ERB.

Ceci nous incite à étudier la valeur du test à la prostigmine dans les cas de diagnostic difficile, aux frontières de la myasthénie pure.

1. — MYASTHENIE ET SYNDROMES NEUROLOGIQUES

Nous avons fait l'étude clinique et électrique du test à la prostigmine sur deux malades atteints de polioencéphalite sub-aiguë primitive avec syndrome asthénique.

Il s'agit là de faits très voisins de l'asthénie décrite à maintes reprises au cours de l'encéphalite de VON ECONOMO en phase aiguë où une réaction myasthénique de JOLLY put être mise en évidence

Nos deux malades présentaient :

Une atteinte des paires craniennes, prédominant sur le facial, ces troubles moteurs étaient permanents, sans aucune des variations ni des intermittences si caractéristiques de la myasthénie. Le repos et la fatigue n'exerçaient aucune influence notable. Les chronaxies au repos sont augmentées.

Mais il existait d'autre part aux membres supérieurs un syndrome clinique et électrique de fatigabilité très voisin de la maladie d'ERB, sans atrophie musculaire, ni modification des réflexes.

PREMIER CAS

Madame Deb...

Observation N° 12.

SYNDROME CLINIQUE ET ELECTRIQUE DE FATIGABILITE AU COURS D'UNE POLIOENCEPHALITE

Les chronaxies *au repos* sont augmentées dans le territoire du facial surtout, à l'orbiculaire de la lèvre inférieure et à la portion palpébrale de l'orbiculaire de la paupière inférieure :

Orbiculaire de la paupière inférieure

Portion palpébrale point moteur	droit 0 σ ,80	Normale:
	gauche 0 σ ,92	0 σ ,16 à 0 σ ,32

Par contre, aux membres supérieurs qui présentent cliniquement un syndrome de fatigabilité indiscutable, les chronaxies au repos sont normales.

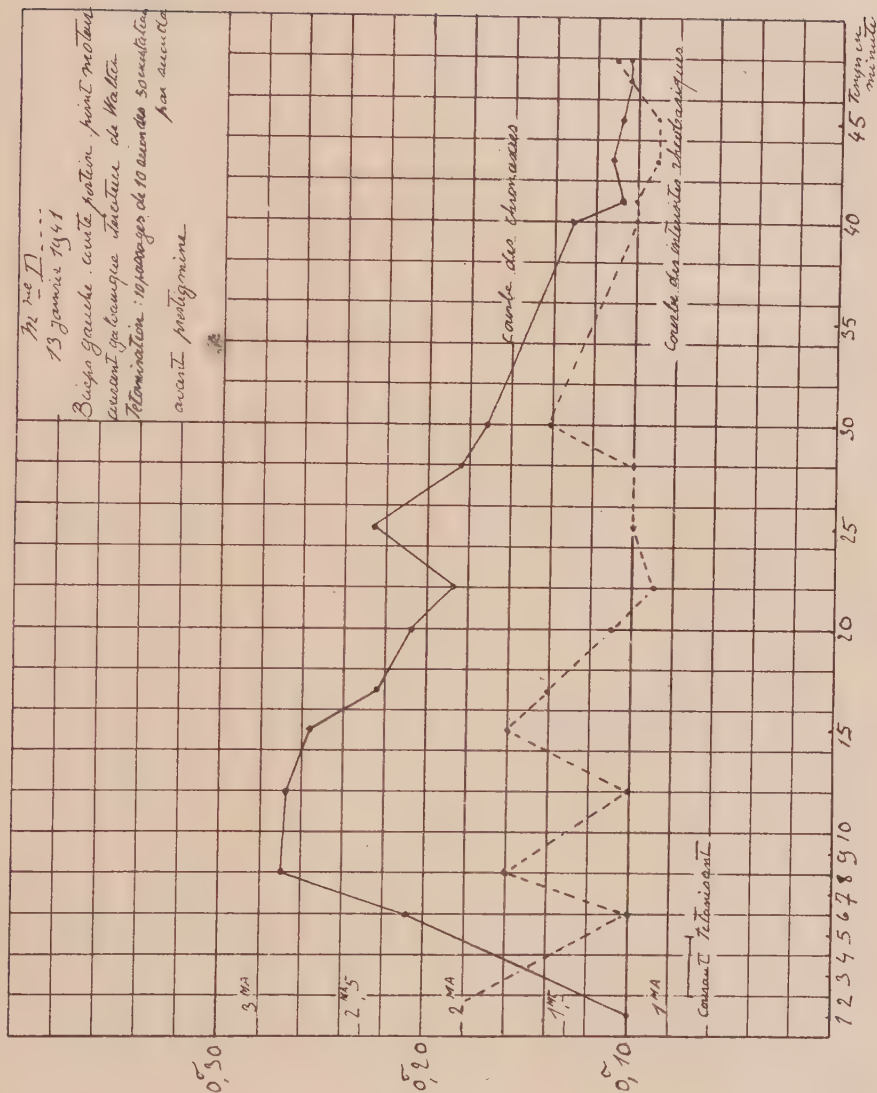
A) Expérience de fatigabilité avant prostigmine (Graphique xxiv)

Biceps gauche courte portion point moteur avant l'épreuve chronaxie 0 σ ,10 normale. Courant galvanique tétanisant trois minutes. Le tétanos commence à s'affaiblir à partir du troisième passage. A partir du huitième, la secousse initiale est seule perceptible.

Cette malade présente donc une réaction myasthénique classique typique.

Mesure de chronaxies après la fin du tétanos. Une minute après 0 σ ,21. Elle s'élève encore à 0 σ ,27 et redescend très lentement, décrit un léger crochet puis continue à diminuer progressivement et ne revient à la normale que quarante-trois minutes après la fin du tétanos. Il existe donc une courbe de fatigabilité typique au niveau du biceps gauche.

La même épreuve est répétée avec un résultat analogue sur le biceps droit, dont la chronaxie au repos était également normale.



Graphique XXIV

B) Epreuve de la prostigmine

(Graphique xxv).

Par voie buccale un comprimé de prostigmine dosé à 15 milligrammes.

Une heure plus tard :

a) Aucune modification de la paralysie faciale bilatérale

— la malade ne peut fermer complètement les yeux.

— elle ne peut siffler.

b) par contre la fatigue des membres supérieurs a disparu.

Les bras sont élevés verticalement et maintenus dans cette position pendant plusieurs minutes.

Une expérience de fatigabilité est répétée dans les mêmes conditions que la précédente sur le biceps gauche courte portion, point moteur.

Chronaxie normale avant l'épreuve 0 σ ,10.

Courant galvanique tétanisant trois minutes, aucun affaiblissement du tétanos pendant toute la durée de passage du courant.

La réaction myasthénique classique a disparu.

Mesures de chronaxie :

Une minute après la fin du tétanos 0 σ ,105 et deux minutes plus tard 0 σ ,11, puis la chronaxie redescend aussitôt au chiffre initial.

La rhéobase a peu varié, s'élevant légèrement au début, elle baisse ensuite.

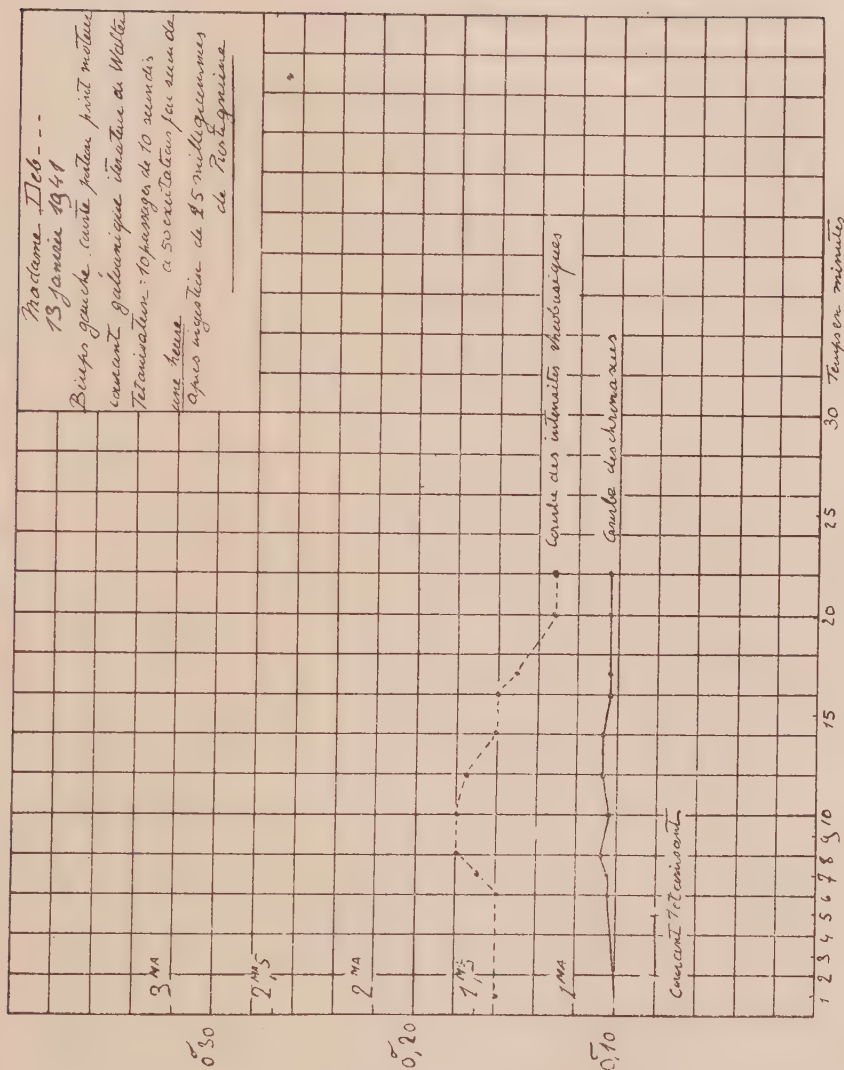
Les deux courbes permettent la comparaison :

Avant prostigmine :

la chronaxie s'est élevée de 0 σ ,10 à 0 σ ,27 et n'est revenue au chiffre initial qu'après quarante-trois minutes.

Après prostigmine :

la chronaxie s'est élevée de 0 σ ,10 à 0 σ ,11 et revient aussitôt à la normale.



Graphique XXV

DEUXIEME CAS

Madame Dol...

Observation N° 11.

SYNDROME CLINIQUE ET ELECTRIQUE DE FATIGABILITE AU COURS D'UNE POLIOENCEPHALITE

Cette malade présente *au repos* une augmentation nette des chronaxies dans le territoire du facial.

Orbiculaire de la lèvre inférieure point moteur

A gauche 1 σ ,24	} contraction un peu lente et galvanotonus.
A droite 1 σ ,88	

(Valeurs normales 0 σ ,16 à 0 σ ,32).

Frontal :

Point moteur supérieur

à gauche 4 σ 8	} contraction ralentie sans galvanotonus
à droite 3 σ 3	

(Valeur normale 0 σ ,40 à 0 σ ,70).

Par contre aux membres supérieurs qui présentent un syndrome clinique de fatigabilité les chronaxies sont normales.

A) Epreuve de fatigabilité avant prostigmine

(Graphique xxvi).

Biceps gauche courte portion point moteur chronaxie avant l'épreuve 0 σ ,11 normale.

Courant galvanique tétanisant trois minutes, aucune modification du tétanos pendant toute la durée de passage du courant.

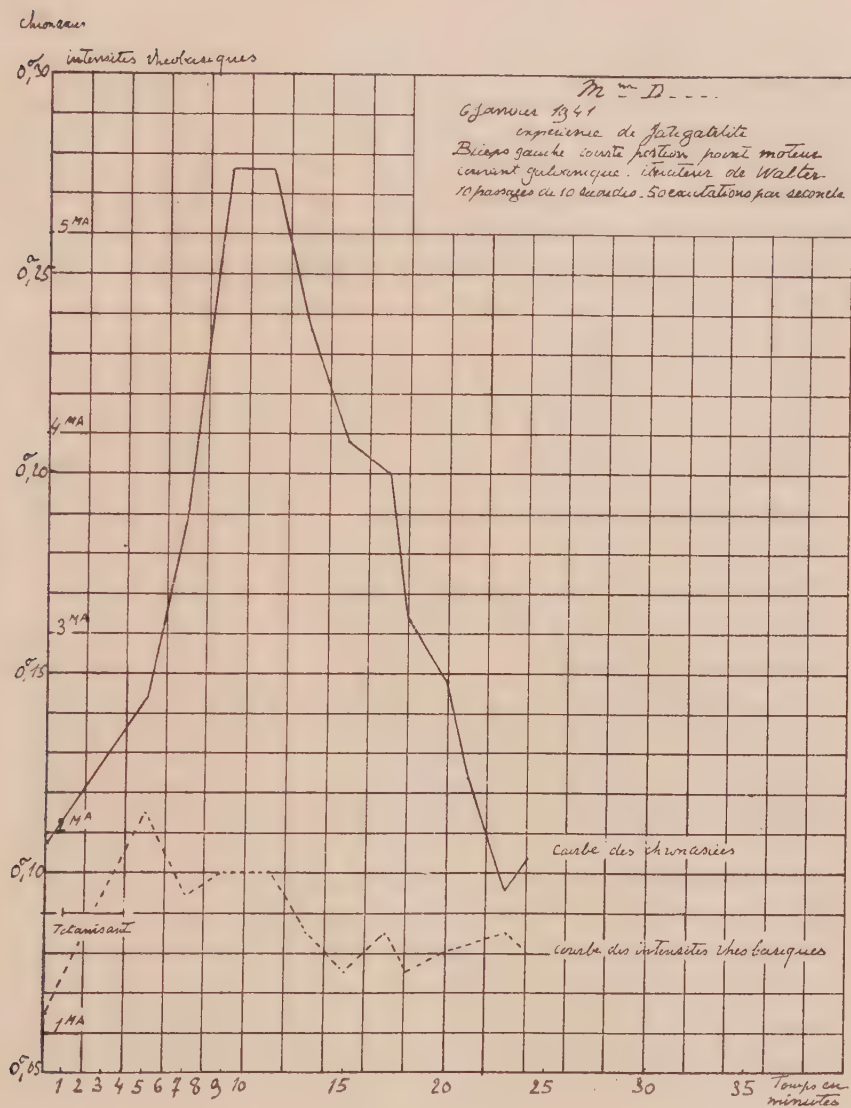
Il n'existe pas chez cette malade de réaction myasthénique classique.

Mesure des chronaxies.

Une minute après la fin du tétanos la chronaxie augmente 0 σ ,145, elle s'élève encore et atteindra 0 σ ,275 près du triple de la valeur initiale cinq minutes après la fin du tétanos. Puis elle baisse et revient au chiffre initial.

La rhéobase a peu varié.

Cette malade qui ne présentait pas de réaction myasthénique classique présente cependant une courbe de fatigue caractéristique.



Graphique XXVI

B) *Epreuve de la prostigmine.*

Une demi-heure après une injection intramusculaire de prostigmine: un demi-milligramme.

Cliniquement:

Aucune modification dans le territoire du facial,

La malade ne peut ni siffler ni souffler, ni fermer complètement les paupières avec force.

Le ptosis n'a pas varié.

Seule la voix est un peu plus distincte.

Aux membres supérieurs la fatigue a totalement disparu.

Etude électrique graphique. (Graphique XXVII).

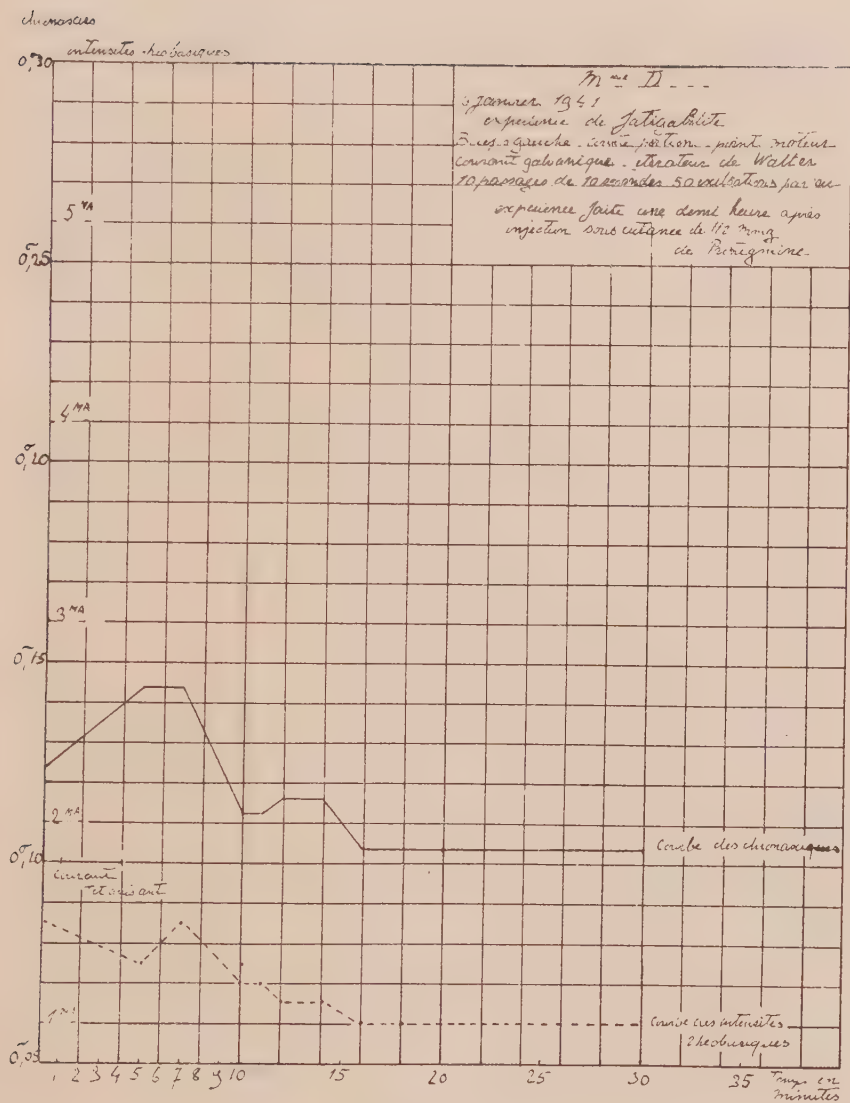
Biceps gauche, courte portion moteur, chronaxie avant l'épreuve normale 0^o,12.

Courant galvanique tétanisant trois minutes, aucune diminution du tétanos.

Mesures de chronaxies:

La chronaxie s'élève de 0^o,12 à 0^o,15. Et revient au chiffre initial en six minutes.

La comparaison des deux graphiques établis à la même échelle est concluante.



Graphique XXVII

Ainsi dans les cas douteux la réponse à l'épreuve de la prostigmine est dissociée :

nulle dans certains territoires

totale au contraire sur certains groupes musculaires

DE LUNA, PAILLAS, ROBERT et FIASTRE publient l'observation d'un syndrome de fatigabilité apparu au décours d'une poliobulbite diphtérique. Tous les troubles disparaissaient après une injection d'un demi-milligramme de Prostigmine.

ALTSCHUL rapporte l'action heureuse du même médicament sur une paralysie diphtérique.

De même les syndromes de fatigue observés après encéphalite sont nettement améliorés par la prostigmine. EVERTS, HIRCHBERG.

Mais l'action thérapeutique du médicament s'étend même à des syndromes neurologiques encore plus éloignés de la myasthénies :

— polynévrite alcoolique EVERTS-HAMILL.

— sclérose latérale amyotrophique EVERTS-HAMILL.

Notons qu'il est fréquent d'observer une amélioration du syndrome labioglossolaryngé à son début par la prostigmine. Cette action est transitoire et très incomplète.

HAMILL rapporte également une amélioration au cours d'une paralysie bulbaire et même au cours d'une myélite transverse aiguë.

Certes il ne s'agit dans ces cas que d'une action transitoire, incomplète.

Si l'on fait abstraction du contexte clinique, la limite n'en est pas moins difficile à établir dans les cas difficiles.

2°) MYASTHENIE ET MYOPATHIES

La même discussion est soulevée par l'association de myasthénie et de myopathie primitive progressive.

Certains auteurs affirment l'association de syndrome myasthénique sur l'influence heureuse de la prostigmine chez des malades atteints de myopathie primitive progressive, EVERTS, MAGE et MOLDAVER, de ULHOA CINTRA et NAVAJAS.

Mais dans le seul cas qui fut observé sur une période de plusieurs mois l'action de la prostigmine s'épuisa rapidement et une atrophie musculaire se développe.

Par ailleurs des améliorations ont été signalées chez des malades atteints de dystrophies musculaires progressives par BERGAMI et PORTA — LEMIEUX LEBLOND et NADEAU-WINKELMANN et MOORE. LHERMITTE.

Dans ces cas encore l'amélioration est partielle, transitoire, et s'efface tandis que la maladie progresse.

Il est donc difficile de faire le diagnostic de syndrome myasthénique associé sur un test positif à la prostigmine.

3°) MYASTHENIE ET MALADIE DE BASEDOW

L'action heureuse de la prostigmine fut également rapportée chez des malades atteints de goître exophtalmique avec syndrome myasthénique.

L'observation récente de ZONDEK est à cet égard très démonstrative. Il s'agissait d'une malade atteinte de goître exophtalmique, chez laquelle plusieurs années après une thyroïdectomie survint une paralysie oculaire. La motilité oculaire était entièrement restaurée par l'injection de prostigmine.

ADLER rapporte un cas analogue et conseille le médicament dans les formes graves de goître exophtalmique accompagnées d'une asthénie intense.

4°) CONCLUSIONS

L'action de la prostigmine ne peut être tenue pour rigoureusement spécifique. Elle déborde largement le cadre de la myasthénie et englobe des faits pathologiques très disparates.

Il est même difficile d'invoquer un mode d'action identique dans des maladies aussi diverses, d'autant plus qu'une action centrale de la prostigmine, non élucidée, ne peut être rejetée *à priori*.

Le test de VIETS et SCHWAB ne peut être accepté sans réserves puisque tous les intermédiaires s'observent entre les réponses totales et rapides et les réponses partielles ou plus lentes. La qualité, la rapidité, la persistance d'action de la prostigmine varient selon la dose injectée et la gravité du cas.

Comment établir sur des bases aussi fragiles un coefficient valable à partir duquel le diagnostic de myasthénie est formellement acceptée ?

Les tests électriques pharmacologiques reculent encore les frontières déjà imprécises de la myasthénie.

Reconnaissons cependant que l'absence d'hétérochronisme à la fatigue, l'inefficacité totale de la prostigmine au moins à la première injection seraient des arguments de valeur contre le diagnostic de myasthénie.

Ce sont les caractères cliniques de la fatigue, le mode évolutif si particulier qui permettent d'individualiser la maladie d'ERB-GOLDFLAM.

De cette étude un fait capital doit être retenu cependant :

— l'efficacité constante des premières injections de prostigmine avec disparition totale du syndrome myasthénique.

— l'action de cette substance à la jonction myoneurale, maintenant l'isochronisme entre le nerf et le muscle.

ETUDE CRITIQUE DU SYNDROME MYASTHENIQUE

CONCLUSION

Cette étude critique nous démontre que la maladie d'ERB-GOLD-FLAM doit conserver toute son individualité clinique. Elle réalise un syndrome asthénique d'une remarquable pureté et d'une évolution très particulière.

Elle ne saurait englober toutes les fatigues pathologiques décrites au cours de maladies très diverses. Mais cette distinction s'établit essentiellement sur le contexte clinique; l'étude électrophysiologique, celle du test à la prostigmine identifient dans ces cas un désordre myoneural analogue à celui de la myasthénie, et comparable dans une certaine mesure à la fatigue physiologique.

Ainsi s'extériorise un point commun entre des faits très disparates et ceci n'amoindrit pas l'unité clinique de la maladie d'ERB-GOLD-FLAM.

Une parenté beaucoup plus étroite s'affirme au contraire entre la myasthénie pure et certaines maladies du système nerveux : paralysies périodiques oculaires ou familiales.

PATHOGÉNIE
DE LA
MALADIE D'ERB-GOLDFLAM

ESSAI SUR LA JONCTION MYO-NEURALE



PREMIERE PARTIE

LA THÉORIE MYO-NEURALE

La pathogénie de la myasthénie était dominée jusqu'à ces dernières années par l'insuffisance de théories purement nerveuses ou exclusivement musculaires.

Deux faits nouveaux vinrent ces dernières années, mettre en lumière le rôle de la jonction myoneurale :

1934-1935 M.-B. WALKER obtient, par la prostigmine, la suppression rapide, totale mais passagère de la fatigue du myasthénique.

1936 DALE et ses collaborateurs découvrent la médiation chimique à la jonction myoneurale du muscle strié.

Sur ces bases nouvelles s'édifie l'interprétation myo-neurale. Celle-ci cependant suppose une synthèse physiopathologique plus vaste groupant des régulations nerveuses, métaboliques, hormonales.

CHAPITRE I

LA MEDIATION CHIMIQUE A LA JONCTION MYO-NEURALE

La médiation chimique fut pressentie par ELLIOT (1904) et DALE (1914).

DALE analysant les effets de l'acétylcholine démontra qu'elle possède une action parasympathomimétique et un effet comparable à celui de la nicotine sur les cellules ganglionnaires et les fibres musculaires.

Il avait aussi noté le caractère éphémère de cette action et l'attribuait à une hydrolyse de l'acétylcholine par une estérase sanguine.

Cette remarquable étude contenait déjà les données essentielles du problème de la médiation chimique.

La première démonstration expérimentale fut réalisée par O. LOEWI et ses collaborateurs en 1921. Il put mettre en évidence la libération par le système nerveux autonome dans la paroi du cœur de la grenouille de deux substances qui présentent respectivement toutes les propriétés pharmacodynamiques de l'acétylcholine et de l'adrénaline.

Ainsi s'affirmait l'existence d'une médiation chimique

— par l'acétylcholine pour le système parasympathique

— par l'adrénaline pour le système sympathique.

Des travaux ultérieurs devaient démontrer qu'il existe une spécificité chimique du nerf, et créent les termes nouveaux de fibres adrénergiques et cholinergiques.

Tout l'intérêt de cette définition s'affirma quelques années plus tard lorsqu'en 1934 FELDBERG et GADDUM, FELDBERG et VERTIAINEN démontrèrent que l'acétylcholine est libérée par l'excitation des fibres préganglionnaires au niveau des ganglions sympathiques.

Deux ans plus tard (1936) DALE — FELDBERG et VOGT démontrent la médiation cholinergique à la jonction myo-neurale du muscle strié.

Une série d'expériences leur permettent d'établir que :

— L'excitation du nerf moteur d'un muscle strié perfusé provoque l'apparition d'acétylcholine dans le liquide veineux.

— Le même résultat est obtenu par excitation directe d'un muscle normal ou d'un muscle privé seulement de son innervation autonome.

— Par contre si le muscle est totalement dépouillé de son innervation, l'acétylcholine n'apparaît plus après excitation.

— Après addition de curarine l'excitation du nerf provoque encore la libération d'acétylcholine.

— Si les excitations sont répétées jusqu'à épuisement l'acétylcholine n'est plus libérée.

BROWN — DALE — FELDBERG (1936) démontrent que l'acétylcholine injectée avec une rapidité suffisante dans les artères d'un mammifère détermine une contraction musculaire. Cette contraction est abolie par la curarine, mais n'est pas modifiée par l'atropine à une dose annulant l'effet muscarinique de l'acétylcholine.

Ainsi s'affirmait la démonstration d'une libération d'acétylcholine à la jonction myoneurale par excitation du nerf moteur.

Mais l'action de l'acétylcholine libérée est éphémère, fait nécessaire d'ailleurs pour expliquer qu'une excitation nerveuse isolée fut suivie d'une réponse musculaire unique, et pour éviter d'autre part l'effet inhibiteur exercé à la jonction myo-neurale par l'accumulation à hautes doses de l'acétylcholine. SIMONN, BURCHHARDT et LINDHARD. De nombreux travaux établissent :

— l'hydrolyse de l'acétylcholine par un ferment :
l'acétylcholinestérase

— l'inhibition de ce ferment par l'éserine.

Nous avons déjà vu que DALE dès 1914 avait pressenti l'action d'une estérase sanguine hydrolysant l'acétylcholine.

LOEWI en 1921 avait observé que l'acétylcholine libérée était inhibée par un extrait aqueux de cœur de grenouille et que cette action était à son tour suspendue par addition d'éserine.

GALEHR et PLATTNER (1927) démontrent que l'acétylcholine est rapidement hydrolysée au contact du sang défibriné.

MATTHES (1930) observe que l'inhibition de l'estérase par l'éserine est réversible, inhibition qui se produit même à la concentration infime de 1 pour 30 millions. Une pleine activité estérasique est en effet restaurée après soustraction de l'éserine par dialyse.

FELDBERG et GADDUM (1934) : l'éserine protège l'acétylcholine libérée au niveau du ganglion cervical supérieur par excitation des fibres préganglionnaires.

JONES et TODD (1935) observent un effet analogue chez l'homme : l'injection sous-cutanée d'éserine abaisse le pouvoir estérasique du sérum.

D'autres travaux étudièrent ensuite l'acétylcholinestérase :

STEDMAN, STEDMAN-EASON (1932) : de larges variations apparaissent dans l'activité estérasique des sérums des diverses espèces animales, et aussi parmi des individus de même espèce. Dans l'échelle de ces valeurs, celle du sérum humain est proportionnellement élevée.

Par contre la cholinestérase est entièrement absente dans le liquide céphalorachidien, STEDMAN-STEDMAN (1935).

LUCAS, HALL, ETTINGER (1935) déterminant l'activité estérasique du sérum humain sur 200 sujets normaux et pathologiques, ne peuvent établir de rapport entre le taux de cholinestérase et l'âge, le sexe du sujet, son état normal ou pathologique.

MAC GEORGE (1937) confirme ces résultats.

VERBELY (1935) effectuant le même travail sur une série de 100 sujets, trouve des valeurs variables de l'un à l'autre, mais une grande stabilité chez un même individu à plusieurs mois d'intervalle.

HALL, ETTINGER, BANTING (1936) notent que la valeur estéra-

sique du sérum reste sensiblement identique malgré l'injection répétée de fortes doses d'acétylcholine.

En présence de ces résultats quelques restrictions s'imposent :

— le taux d'estérase varie selon la technique du dosage qui peut-être chimique ou biologique;

— aucun argument de valeur ne nous permet de comparer l'estérase du sérum à celle du muscle à la jonction myo-neurale.

Nous retiendrons surtout des travaux des physiologistes ce fait capital :

Dans la transmission de l'influx nerveux à la jonction myo-neurale un certain équilibre est nécessaire entre la valeur du pouvoir estérasique et la quantité d'acétylcholine libérée.

CHAPITRE II

L'ACTION DE LA PROSTIGMINE A LA JONCTION MYO-NEURALE

1°) ETUDE CLINIQUE.

Nous ne reviendrons pas sur l'action clinique de la prostigmine sur le syndrome myasthénique. Mais il est indispensable ici de rappeler brièvement son action sur le sujet normal et les myotoniques.

FRASER expérimentant sur 12 sujets normaux observe après injection de fortes doses de prostigmine l'apparition de secousses musculaires généralement plus étendues que celles de la sclérose latérale amyotrophique et qui peuvent déplacer un tendon mais intéressent rarement un muscle tout entier.

Ces contractions débutent aux orbiculaires des paupières puis gagnent les pectoraux, les abdominaux, les muscles du cou, de la nuque, de l'épaule. Elles disparaissent une heure plus tard et ne sont pas influencées par l'atropine.

Des constatations analogues furent faites par divers auteurs en particulier par VIETS, MITCHELL, SCHWAB. GOODMAN et BRÜCKNER notent la prédominance de la contracture sur les muscles habituellement atteints par le syndrome myasthénique.

Rappelons enfin que l'injection de prostigmine aggrave régulièrement le syndrome myotonique :

KENNEDY et WOLF — KOLB, HARVEY et WHITEHILL — ROTSCCHILD.

2°) ETUDE PHARMACOLOGIQUE.

La prostigmine est un alcaloïde synthétique très voisin de l'éserine AESCHLIMAN et REINERT (1931) ont démontré que son action pharmacologique dépend du groupement de l'ester de l'acide méthylcarbamique et que tous les esters phényliques de cet acide ont la même action.

La prostigmine possède une double action :

A) Effet parasymphomimétique.

B) Inhibition de la cholinestérase.

A) Effet parasymphomimétique.

Cette action est comparable à celle de l'éserine mais beaucoup moins marquée.

La prostigmine provoque une bradycardie sinusale légère.

Cette action serait en réalité complexe (DONATELLI) :

— agissant à la périphérie sur les terminaisons intracardiaques du vague;

— et sur le centre déresseur bulbaire.

La prostigmine provoque à fortes doses une contraction bronchique comparable à la crise d'asthme.

Elle augmente le tonus gastro intestinal, MYERSON, DAMESHEK.

Ajoutons qu'elle peut déterminer un faible myosis et exciter la sécrétion sudorale.

L'effet parasymphomimétique explique la possibilité d'actions secondaires aisément combattues par une faible dose d'atropine.

L'effet parasymphomimétique ne peut expliquer l'action de la prostigmine sur le syndrome myasthénique, puisque l'atropine qui supprime les effets secondaires n'amoindrit pas son efficacité thérapeutique.

Nous rappellerons également l'action heureuse des sympathomimétiques : adrénaline, éphédrine, associés à la prostigmine.

Ainsi on ne peut classer les médicaments de la myasthénie parmi les sympatho- ou parasymphathomimétiques.

L'étude électrophysiologique d'autre part nous permet d'envisager une action directe à la jonction myo-neurale.

B) Inhibition de la cholinestérase.

La prostigmine inhibe la cholinestérase.

MAC GEORGE observe cette action dans toutes ses expériences chez des sujets normaux ou atteints de maladies diverses et chez des myasthéniques.

Il note également que cette action est réversible. La prostigmine étant éliminée par dialyse, le taux d'estérase revint au chiffre initial.

Cette action passagère évolue parallèlement à l'amélioration clinique du myasthénique.

PONCHER et WADE déterminant le taux de cholinestérase chez des myotoniques et des myasthéniques observent la chute du pouvoir estérasique après chaque injection de prostigmine.

Ce fait correspond à une amélioration chez les myasthéniques, à une aggravation chez les myotoniques.

PICHLER, KRÜGER et SACKER firent la même observation.

Ainsi la prostigmine agit à la jonction myo-neurale et détermine passagèrement :

- la disparition clinique de la fatigue;
 - l'inhibition de la cholinestérase;
 - le maintien de l'isochronisme entre nerf et muscle.
-

CHAPITRE III

LA THEORIE MYO-NEURALE

ETUDE CRITIQUE

Les théories nerveuses et musculaires exclusives proposées jusqu'à ces dernières années ne pouvaient de toute évidence expliquer d'une manière satisfaisante le syndrome myasthénique. Aussi la découverte de la médiation chimique à la plaque motrice du muscle strié, l'analyse des effets de la prostigmine firent proposer une interprétation nouvelle essentiellement myo-neurale :

La myasthénie est rapportée à un trouble de la médiation chimique, un défaut de transmission de l'influx nerveux à la plaque motrice des muscles striés.

Cette théorie nouvelle qui fait de la myasthénie une maladie *myo-neurale* se fonde sur :

- l'insuffisance des théories nerveuse et musculaire exclusives;
- l'action de la prostigmine, inhibant la cholinestérase et maintenant l'isochronisme entre le nerf et le muscle.

Les auteurs Nord-Américains soulignaient d'autre part le contraste entre la myasthénie et la myotonie considérée elle-même comme un désordre myo-neural.

La myasthénie est

{	<i>aggravée</i> par la quinine
	<i>améliorée</i> par la prostigmine,
	les sels de potassium.

La myotonie est

{	<i>améliorée</i> par la quinine <i>aggravée</i> par la prostigmine, les sels de potassium
---	---

Nous avons souligné d'autre part la fréquence de l'association myasthénie-Maladie de Basedow.

Inversement la myotonie s'observe souvent au cours du myxœdème; dans ces cas l'extrait thyroïdien exerce une heureuse influence sur le myotonus (GARCIN, MOLLARET).

La transfusion du sang de sujet myotonique a des myasthéniques détermine une amélioration très nette, KENNEDY et WOLF.

CRITIQUE

Cette interprétation myo-neurale pure qui tend à faire de la myasthénie une maladie de la plaque motrice rencontre cependant de sérieuses objections.

*
**

1) Il est d'autant plus difficile de concevoir une maladie de la plaque motrice que :

— la myotonie est fréquente au cours des myopathies;

— certains syndromes de fatigue anormale s'observent ainsi que nous l'avons vu dans des syndromes neurologiques très divers.

Il est également difficile de localiser dans l'espace une maladie autonome de la jonction myoneurale, dont la définition physiologique suppose un échange continuuel entre le muscle et le neurone moteur périphérique.

*
**

2) Il ne semble pas d'autre part que la myasthénie puisse être rapportée à un excès de cholinestérase ou à un défaut de libération d'acétylcholine.

A) *La myasthénie n'est pas due à une augmentation du pouvoir estérasique.*

Avant de rapporter les nombreuses études parues sur ce point rappelons que le taux de cholinestérase varie d'un sujet à l'autre sans rapport avec l'âge ni avec le sexe.

Il est par contre relativement stable chez un même individu.

Il s'agit d'autre part d'un dosage délicat effectué suivant des méthodes diverses biologiques ou chimiques. Ceci impose des réserves dans l'interprétation des chiffres obtenus et la nécessité de comparer avec les résultats de nombreux sujets normaux.

Seuls HICKS et MAC-KAY (1936) trouvent dans deux cas de myasthénie des chiffres de cholinestérase anormalement élevés et augmentant encore avec les progrès de la maladie.

Tous les autres observateurs ont noté des chiffres égaux ou inférieurs à ceux qu'ils observent chez des sujets normaux.

STEDMAN (1935), l'activité estérasique du sérum chez les myasthéniques est un peu inférieure à celles des sujets normaux.

STEDMAN et RUSSELL (1935) comparant le sérum de 12 myasthéniques, 10 autres malades et 9 sujets normaux trouvent un taux de cholinestérase plus bas chez les myasthéniques.

MAC GEORGE (1937) étudie 132 sujets.

Le taux de cholinestérase est sensiblement égal chez le myasthénique et les sujets normaux.

De plus ce taux ne s'élève pas dans les aggravations cliniques de la maladie.

MILHORAT, ASK-UPSMARK, FREUDENBERG et REDLICH, TRABUCCI n'observent pas d'augmentation du pouvoir estérasique.

PICHLER étudiant sept myasthéniques et quatorze sujets normaux trouve les chiffres les plus bas chez les myasthéniques. PONCHER et WADE trouvent sensiblement la même valeur de cholinestérase dans cinq cas de myotonie, deux cas de myasthénie et chez vingt-cinq adultes normaux.

Ainsi, dans l'immense majorité des cas, les taux d'estérase sont normaux ou inférieurs à la normale.

De plus, le pouvoir estérasique ne s'élève pas, dans les aggra-

ventions de la maladie. Bien au contraire alors que dans certaines formes graves la prostigmine perd peu à peu son efficacité, le taux d'estérase est de plus en plus bas.

Certes on pouvait objecter que rien n'autorise à comparer l'activité estérasique du sérum à celle du muscle à la jonction myoneurale.

Les expériences de STADIE et JONES permettent de réfuter cet argument. Ces auteurs montrèrent dernièrement que le taux d'estérase du muscle myasthénique était identique à celui du muscle normal.

Ainsi, il est impossible de soutenir que la myasthénie est due à un excès de cholinestérase.

B) La myasthénie ne paraît pas liée à un épuisement du médiateur chimique

Si la cholinestérase est normale, les heureux effets de la prostigmine pourraient s'expliquer par un épuisement du médiateur chimique.

Cette hypothèse se heurte à une première difficulté : nous ignorons comment s'effectue la synthèse de l'acétylcholine à la jonction myo-neurale.

BROWN et FELDBERG (1934) expérimentent sur le ganglion cervical supérieur sympathique du chat, perfusé par du liquide de LOCKE additionné de physostigmine.

Excitant pendant plusieurs heures les fibres preganglionnaires, ils recueillirent environ cinq fois la quantité d'acétylcholine qui peut être extraite d'un ganglion normal non excité.

Ils ne purent observer aucun épuisement apparent de la substance hypothétique à partir de laquelle s'effectue la synthèse de l'acétylcholine.

KAHLSON et MAC INTOSH perfusent le même ganglion avec une solution ne contenant pas de glucose. Dans ces conditions ils observent un épuisement rapide de la libération d'acétylcholine et de la transmission chimique de l'excitation, tandis que le ganglion perd son dépôt résiduel d'acétylcholine. Par contre, l'addi-

tion de glucose au liquide de perfusion restaure rapidement la libération d'acetylcholine et la transmission nerveuse.

Ainsi nous voyons que le glucose joue un grand rôle dans la synthèse de l'acetylcholine, mais nous ignorons comment elle s'effectue.

Ne pouvant définir un trouble de la synthèse de l'acétylcholine, beaucoup d'auteurs tentèrent une démonstration indirecte en étudiant l'action des esters de la choline chez les myasthéniques.

FRASER, MAC GEORGE, MURPHY (1937) dans deux cas de myasthénie grave observèrent que l'injection sous-cutanée d'acetylcholine, de carbaminoylcholine (DORYL) et d'acetyl B methylcholine (Mechoyl) produit une amélioration plus tardive et plus persistante, mais analogue à l'action de la prostigmine.

L'injection intra-artérielle des mêmes substances avait des effets analogues à ceux de l'injection sous-cutanée.

LANARI dans une première série d'expériences montre que l'injection intraartérielle d'acetylcholine chez les myasthéniques détermine une contracture nette de la main et de l'avant-bras qui persiste quinze secondes et disparaît.

Aussi l'épuisement du médiateur chimique fut invoqué par de nombreux auteurs: KENNEDY et WOLFF, PICHLER, KRUGER et SACKER.

En fait, cette deuxième hypothèse rencontre de graves objections:

— L'épuisement du médiateur n'explique pas le phénomène de fatigue à distance si spécial au syndrome myasthénique.

— Dans les formes graves de maladie d'ERB, résistant à la prostigmine, l'acétylcholine est absolument inefficace (KENNEDY et WOLF, TARLAU).

CONCLUSIONS

La maladie d'ERB-GOLDFLAM n'est pas une maladie autonome de la plaque motrice. Le désordre myo-neural démontré par l'étude électrophysiologique et l'action de la prostigmine, est indispensable au syndrome myasthénique mais ne peut l'expliquer totalement. Il s'observe d'autre part en dehors de la myasthénie pure. Il n'est donc pas spécifique. Tout ceci nous invite à revenir à la définition physiologique, de la jonction myo-neurale à la considérer comme le lieu d'élection d'une série d'actions très diverses, nerveuses, musculaires, métaboliques, endocriniennes.

Ainsi interprété, le trouble myoneural dans la myasthénie n'est que l'expression la plus manifeste et sans doute indispensable, d'un phénomène beaucoup plus général, dont la complexité suppose l'intervention de nombreux facteurs encore mal connus.

DEUXIEME PARTIE

ESSAI DE SYNTHÈSE PHYSIOPATHOLOGIQUE

Avant de proposer cette synthèse il est indispensable de rappeler brièvement quelques éléments primordiaux de la fatigue du myasthénique.

Nous avons déjà souligné son intermittence, sa prédominance sur certains territoires, le rôle de l'effort musculaire.

Un fait capital doit être retenu: *la fatigue à distance*.

Ce phénomène fut souvent observé en particulier par OPPENHEIM, BOURGEOIS, WALKER et nous-mêmes dans plusieurs cas.

WALKER en fit une remarquable étude:

Un de ses malades exécute avec l'avant-bras droit un travail musculaire important jusqu'à épuisement total. Un brassard placé à la racine du membre interrompt la circulation de retour. Lorsque celle-ci est rétablie, les parésies oculaires apparaissent.

Après injection de prostigmine la fatigue oculaire ne se produit pas.

Ainsi, la fatigue musculaire d'un territoire en apparence peu atteint retentit électivement sur certains muscles.

Ceci nous invite à considérer deux éléments primordiaux:

- La réceptivité particulière de certains territoires;
- un facteur toxique, produit du travail musculaire.

CHAPITRE I

LA RECEPTIVITE PARTICULIERE DE CERTAINS MUSCLES

L'atteinte élective de certains territoires s'explique difficilement par le seul désordre myo-neural. Elle implique une révision des théories anciennes, musculaire et nerveuse.

1. — THEORIE MUSCULAIRE

La théorie musculaire fut principalement soutenue par LIEFMANN en Allemagne, KLIPPEL et VILLARET, en France.

Ces auteurs admettent que tous les intermédiaires existent entre la myasthénie typique, les diverses formes de myopathies atrophique et hypertrophique, les paralysies familiales et la maladie de THOMSEN. Ces affections pourraient constituer les différents degrés d'une seule et même famille nosologique. Et la myasthénie pourrait être le premier degré de la myopathie.

Nous avons déjà vu les objections que soulève cette hypothèse, la difficulté même d'admettre des faits de transitions entre deux maladies aussi différentes.

Mais à défaut d'un rapprochement entre les deux maladies, peut-on supposer qu'une atteinte très discrète et primitive du muscle le rende vulnérable à l'intoxication myasthénique ? Cette hypothèse est d'autant plus séduisante que des altérations mus-

culaires discrètes perceptibles seulement à l'examen histologique sont d'une extrême fréquence dans la maladie d'ERB. Boudon les signale dans 86 % des cas et l'insuffisance des prélèvements expliquerait la plupart des recherches négatives. BUZZARD en 1905, a décrit le type le plus caractéristique: Les *lymphorrhagies*, amas de cellules plus particulièrement accumulées dans les espaces périvasculaires, et ainsi nommées en raison de leur aspect très voisin des lymphocytes, et parce qu'elles ne s'accompagnent ni de modifications des tissus, ni de réaction inflammatoire. Les lymphorrhagies ne sont pas l'apanage exclusif du tissu musculaire. BUZZARD les a retrouvées dans le système nerveux.

Leur signification a soulevé de nombreuses hypothèses: LAQUER, WEIGERT, GOLDFLAM qui les avaient observées avant BUZZARD les considèrent comme des métastases de tumeurs thymiques ou pulmonaires.

HUN, BLUMER et STREETER les rencontrant en l'absence de tumeurs thymiques cherchent à les expliquer par un trouble circulatoire.

On tend actuellement (BOURGEOIS) à les considérer à peu près unanimement comme les témoins d'une action toxique. Outre les lymphorrhagies on observe assez souvent des lésions plus discrètes; prolifération des noyaux, défaut de striation des fibres, dégénérescence graisseuse.

Il est difficile d'accorder à ces lésions musculaires un rôle de premier plan dans la pathogénie de la myasthénie. Elles ne sont pas spécifiques et s'observent aussi dans la maladie de Basedow.

Ainsi la théorie qui fait intervenir un trouble musculaire à l'origine du syndrome myasthénique rencontre de graves objections et ne peut être retenue même pour expliquer les prédominances singulières du syndrome myasthénique.

Par contre, au début d'une myopathie, des lésions encore discrètes, un métabolisme musculaire déjà troublé, peuvent expliquer une plus grande sensibilité à l'intoxication de fatigue, une plus grande résistance à la médiation cholinergique. Ainsi seront réalisés des états de fatigue pathologique auxquels succède une atrophie manifeste. Mais ce ne sont nullement des transitions entre la myasthénie et les myopathies primitives progressives.

2. — THEORIE NERVEUSE

ERB en décrivant les premiers cas de myasthénie assigne à la maladie une origine bulbaire, mais sans examens anatomiques. Les observations suivantes de HOPPE, OPPENHEIM notent l'intégrité du système nerveux. Mais les progrès des méthodes histologiques permirent de découvrir dans certains cas des lésions très discrètes. Ainsi les observations de myasthénie avec atteinte du système nerveux se multiplient: DEJERINE et THOMAS, MOTT et BARRADA, RAYMOND et ALQUIER, CLAUDE et PORAK, WIDAL et MARINESCO, LEREBoullet et BAUDOUIN, MAYER, OPPENHEIM, SENATOR, BURR et MAC CARTHY, KALISHER, GUTHRIE, LECLERC et SARVONNAT.

Dans l'ensemble, il s'agit d'une atteinte très légère du système nerveux : lésions cellulaires de chromatolyse, lésions hémorragiques, malformations.

Beaucoup de recherches restent négatives. ROUSSY et ROSSI notent que dans la presque totalité des cas on ne peut mettre en évidence de lésions macroscopiques ni microscopiques du système nerveux.

Par ailleurs, l'évolution capricieuse de la maladie, sa topographie irrégulière, la possibilité de rémissions totales, plaident contre la théorie nerveuse exclusive de la myasthénie.

Aussi les hypothèses de BRISSAUD, KALISCHER qui considéraient la myasthénie comme le premier degré de la poliencéphalite furent-elles abandonnées.

Beaucoup d'auteurs cependant tout en reconnaissant le rôle primordial du facteur toxique, invoquent l'action prédisposante ou localisatrice de lésions très minimes du tronc cérébral: MASSALONGO, CLAUDE, KALISCHER, PINELES, ALBERTONI, MURRI, OPPENHEIM, PAULIAN, CURSCHMANN.

Nous avons insisté d'autre part sur la difficulté de classer certaines atrophies musculaires, et surtout les asthénies et myasthénies postencéphalitiques. Tous ces faits débordent le cadre d'une interprétation trop exclusive de la théorie myoneurale. Tout en lui accordant la première place on ne peut éliminer le rôle hypothétique d'une atteinte susjacente qui conditionne peut-être en

partie certains troubles de la médiation chimique. Ceci n'est pas incompatible avec la définition plus large des nerfs cholinergiques.

Ainsi s'expliquerait peut-être la prédilection singulière de la myasthénie sur les territoire bulboprotubérantiels, et certains faits de transition qu'il est difficile de distinguer de la maladie d'ERB.

CHAPITRE II

ANALYSE DU FACTEUR TOXIQUE

1. — MODE D'ACTION DE LA SUBSTANCE TOXIQUE

L'action de cette substance toxique hypothétique peut être comparée à celle du curare:

LAPICQUE (1906) a démontré que le curare détermine un hétérochronisme en augmentant la chronaxie du muscle. L'excitabilité du nerf ne varie pas.

Nous avons observé un phénomène absolument comparable chez le myasthénique: la chronaxie du muscle s'élève à l'effort, celle du nerf ne varie pas.

M.-B. WALKER propose le traitement par la prostigmine en invoquant son action anti-curare. Ultérieurement, G. BRISCOE étudiant les myogrammes obtenus après curarisation sur le quadriceps du chat les compare à ceux de PRITCHARD dans la myasthénie. Elle confirme l'antagonisme entre curare et prostigmine. Cette substance semble diminuer la chronaxie du muscle et rétablir l'isochronisme, aussi bien dans l'intoxication que dans la myasthénie. Notre étude électro physiologique confirme cette opinion.

FEGLER et KOWARZYCK (1938) proposent l'interprétation suivante de l'antagonisme entre curare, physostigmine et acétylcholine: « ... Le curare à certaines concentrations qui n'abaissent pas encore l'activité de la cholinestérase, bloque déjà le terrain d'action de l'acétylcholine dans le muscle. Dans ces conditions, la

vitesse de décomposition de l'acétylcholine se formant dans le muscle ne subit pas de changement. Par conséquent il s'établit un taux d'acétylcholine insuffisant pour vaincre une résistance produite par le curare dans la substance réceptive du muscle. Dans cet état d'intoxication la physostigmine qui déprime en premier lieu la cholinestérase produit une élévation de la concentration d'acétylcholine à un taux suffisant pour vaincre les résistances précédemment produites par le curare. La transmission nerveuse est restituée... »

L'hypothèse d'une intoxication pseudo-curarisante explique encore l'action pharmacodynamique d'autres substances exerçant sur le syndrome myasthénique une influence comparable à celle de la prostigmine mais atténuée.

Le traitement par la ceratrine pressenti par JOLLY fut proposé par FORSTER. Il paraît avoir donné d'assez bons résultats chez les malades de KROLL, VASILESCO, VERBIEST.

L'amélioration clinique apparaît environ une demi-heure après l'absorption du médicament et dure deux heures en moyenne.

La grande toxicité de la vératrine limite malheureusement son emploi.

Or, nous savons, depuis les travaux de LAPICQUE (1912), que la vératrine à fortes doses en expérimentation diminue la chronaxie musculaire sans faire varier celle du nerf. Cette action est donc inverse de celle du curare.

Le traitement par l'éphédrine fut proposé par H. EDGEWORTH, en 1930 et son heureuse action est rapportée par de nombreux auteurs: MAC ALPINE, VERBIEST, HYLAND, etc.. MARINESCO observe d'autre part, dans plusieurs cas une heureuse influence de l'adrénaline.

L'expérimentation explique cette action des sympathomimétiques:

LAPICQUE et NATAN-LARRIER observent que la chronaxie augmentée à la suite d'excitations répétées baisse après injection d'adrénaline. GUGLIELMETTI confirme cette action.

BREMER et TITECO (1928), BREMER (1933), démontrent que l'adrénaline supprime momentanément l'action du curare. On peut invoquer un mécanisme analogue sur le syndrome myasthé-

nique, d'autant que les expériences d'ORBELI (1926) et d'ASHER (1931) démontrent que le sympathique et l'adrénaline activent l'élimination des déchets toxiques accumulés par la fatigue.

Le chlorure de potassium exerce aussi une heureuse influence sur le syndrome myasthénique. LAURENT et WALTHER. Or DALE, FELDBERG et VOGT (1936) observent que les muscles curarisés conservent leur réponse à l'ion potassium.

Tout ceci nous démontre que des substances telles que la vé-ratrine, l'adrénaline, l'éphédrine, le potassium présentent une action analogue à celle de la prostigmine sur la myasthénie. Mais leur toxicité, l'apparition d'effets secondaires souvent alarmants, avant même que l'action thérapeutique se manifeste en réduisent beaucoup l'emploi. Le seul lien apparent entre des substances aussi diverses est leur commune action anticurare. Ainsi s'établit un rapprochement entre le mécanisme physiopathologique de la myasthénie et celui de la curarisation. La prostigmine agirait dans les deux cas, à la jonction myo-neurale, sans pouvoir être considérée comme rigoureusement spécifique de la myasthénie.

MILHORAT (1938) étudie des formes graves de maladie d'ERB où la prostigmine perd progressivement son efficacité. Les taux de cholinestérase ne cessent de baisser et cependant l'état du malade s'aggrave. Il semble que le muscle devienne de plus en plus réfractaire à la transmission cholinergique. Cette hypothèse d'un trouble toxique rejoint d'ailleurs les conceptions anciennes de HOPPE, PINELES, MURRI, OPPENHEIM, SOSSEDOFF, GOLDFLAM, CAMPBELL et BRAMWELL.

2. — NATURE DE LA SUBSTANCE TOXIQUE

Nous abordons ici le point le plus obscur de la pathogénie du syndrome myasthénique.

Si le mode d'action de la substance toxique paraît nettement établi, sur sa nature même nous ne pouvons formuler que des hypothèses.

Dans certaines observations l'intoxication paraît évidente: tels sont les syndromes myasthéniques consécutifs aux intoxications

par gaz de combat, par des toxines alimentaires, par la toxine diphtérique.

BUTT soutient même une théorie infectieuse de la myasthénie et incrimine un germe qu'il croit pouvoir isoler dans les muscles. Mais cette hypothèse ne fut pas confirmée par la suite.

Dans l'ensemble, tous ces faits sont rares, leur analogie avec la myasthénie pure est souvent discutable. Il paraît donc plus logique d'admettre que ces intoxications n'agissent qu'indirectement en perturbant les systèmes régulateurs de la fatigue. On sait, en particulier la vulnérabilité du cortex surrénal aux agressions toxiques.

Si l'on reprend, au contraire l'analyse du syndrome myasthénique on ne manque pas d'être frappé par le rôle primordial du travail musculaire :

Au repos il n'existe aucun déficit neuro-musculaire, et la première contraction est normale.

Mais un travail musculaire même minime, d'un membre peu touché produit à distance la fatigue ainsi que le démontre à l'évidence l'expérience de WALKER.

La substance toxique incriminée doit donc être considérée comme un produit du travail musculaire. Or, la fatigue du myasthénique n'est pas sans quelque ressemblance avec celle du sujet normal :

Elle comporte le même hétérochronisme et, comme nous le verrons plus loin, la même hyperlactacidémie. Seules interviennent des distinctions quantitatives. L'influence heureuse de l'adrénaline, de l'extrait surrénal s'exerce également sur la fatigue du sujet normal comme sur celle du myasthénique.

La fatigue fut souvent comparée par les physiologistes à une véritable auto-intoxication.

L'injection de sang ou d'extrait musculaire d'un animal fatigué à un sujet neuf, fait apparaître la fatigue chez ce dernier. RANKE, MOSSO, WEISCHARD, ABELOUS et LANGLOIS incriminaient un toxine pseudocurarisante.

WEISCHARD isole même une kenotoxine.

Il semble donc que l'on puisse considérer la myasthénie comme

une fatigue excessive, amplifiant les réactions habituelles au point qu'un travail très minime détermine un véritable épuisement.

Ceci nous incite à étudier les métabolismes, et à rechercher dans l'atteinte du système hormonal régulateur de la fatigue, la cause même de la myasthénie.



CHAPITRE III

LES TROUBLES METABOLIQUES

Les troubles métaboliques furent très étudiés chez les myasthéniques et chaque anomalie est le point de départ d'une hypothèse nouvelle. Aucune n'est réellement satisfaisante.

1. — L'ACIDE LACTIQUE

Nous rappellerons brièvement que les phénomènes chimiques de la contraction musculaire s'effectuent en deux phases :

— La première anaérobie est la formation d'acide lactique au dépens du glycogène.

— La seconde est aérobie : une partie de l'acide lactique est comburée le reste est retransformé en glycogène.

De nombreux auteurs, BERGMANN et DRESEL (1928), FRIESZ et MOHOS (1929), JIMENEZ-DIAZ, HELLICH et TESSENOW, DUVOIR ont observé une hyperlactacidémie à l'effort. Ainsi on peut incriminer dans la myasthénie *un trouble de resynthèse du glycogène*. FRIESZ et MARNO observent après injection de prostigmine la disparition de l'hyperlactacidémie à l'effort.

Ce trouble de resynthèse du glycogène n'est d'ailleurs pas spécifique de la myasthénie. JIMENEZ, DIAZ l'a observé également chez des asthéniques. D'autre part, il ne s'agit ici encore que de l'exagération d'un phénomène habituel dans la fatigue normale.

Ainsi, l'hyperlactacidémie à l'effort comme l'hétérochronisme débordé le cadre de la myasthénie pure.

2. — LE METABOLISME DES GLUCIDES

La glycémie est normale dans l'immense majorité des cas rapportés. KESCHNER et STRAUSS, DUVOIR, FRIESZ et MOHOS, BAUER, NOWOT'Y et REDLICH, BERNHARDT, SIMPSON.

Une légère hyperglycémie est rapportée par WILLIAMS et DYKE, ROLLY et OPPERMAN et par nous-mêmes (observation I).

Les épreuves d'hyperglycémie et d'hypoglycémie sont normales. L'étude du métabolisme des glucides n'apporte donc aucun argument de valeur.

3. — LE METABOLISME DE LA CREATINE

L'importance considérable du phosphagène dans la contraction musculaire, ses variations parallèles à celles du glycogène, semblent bien faire de la créatinurie, un des meilleurs procédés d'exploration fonctionnelle de la fibre striée.

Or, l'étude du métabolisme de la créatine chez les myasthéniques apporte des résultats très divergents;

— certains ont constaté une *créatinurie*:

BOOKMANN et EPSTEIN (1916), WILLIAMS et DYKE (1922), LOHMANN (1927), KROHN et FORSBERG (1930), EDGEWORTH (1930), REMEN (1932), HARRIS et BRAND (1933), SCHMIDT (1934), GROS (1934), BOOTHBY (1935), ADAMS (1936).

— D'autres auteurs *n'ont pas observé de créatinurie*:

DILLER et ROSENBLOOM (1914), MAC CRUDEN et SARGENT (1918), GIBSON, MARTIN et BUEL (1922), HELLICH et TESSENOW (1933), HARRIS et BRAND (1933), GAULTIER (1938), CURSCHMANN (1936).

La créatinurie est inconstante. Elle est rapportée surtout chez des femmes, de manière intermittente et en quantités faibles, ce qui lui retire tout caractère pathologique. Seuls trois cas d'évolu-

tion rapidement mortelle comportaient une créatinurie élevée. Dans une étude récente, MILHORAT et WOLF (1938) confirment ces résultats.

La *creatininurie* est parfois légèrement diminuée: SPRIGGS, PEMBERTON, BOOKMANN et EPSTEIN, EDGEWORTH, BOURGEOIS, DILLER et ROSENBLOOM, CURSCHMANN. Mais dans beaucoup d'autres observations la créatininurie est normale.

On peut donc considérer que dans la myasthénie le métabolisme de la créatine n'est habituellement pas troublé.

Ceci nous permet d'opposer encore une fois la maladie d'ERR aux myopathies primitives où il est de règle d'observer une créatinurie permanente, une tolérance à peu près nulle à la créatine et une hypocréatininurie.

Les résultats du traitement par le *glycocolle* viennent encore acuser ce contraste.

Le traitement par le glycocolle dans la myasthénie fut proposé en 1932 par REMEN en Allemagne et BOOTHBY en Nord-Amérique. De nombreux cas furent ensuite rapportés. Nous retiendrons surtout la statistique de BOOTHBY groupant 82 myasthéniques traités à la Mayo-Clinic entre 1932 et 1936. BOOTHBY compare sa statistique à celle établie par KENNEDY à la Mayo-Clinic et réunissant 84 cas traités sans glycocolle entre 1915 et 1932.

En réalité le faible avantage remporté par la première statistique ne paraît pas décisif si l'on considère que la durée d'observation est beaucoup plus courte, quatre ans au maximum et nettement insuffisante pour apprécier un résultat d'ensemble. D'autre part, ce traitement associait l'éphédrine au glycocolle et nous avons déjà rapporté l'heureuse influence de l'éphédrine sur le syndrome myasthénique. Beaucoup d'auteurs utilisant le glycocolle seul n'enregistrent que des échecs. MAC ALPINE, THORNE et YASKIN, NELSON, MILHORAT lui refusent toute action sur les métabolismes. Plus récemment SCHLESINGER (1940) lui dénie toute efficacité thérapeutique.

Ainsi l'étude des corps créatiniques ne permet pas d'incriminer dans la myasthénie un trouble majeur, primitif du métabolisme musculaire.

4. — LE METABOLISME DU SOUFRE ET DU PHOSPHORE

Ces métabolismes ont été trouvés normaux par la totalité des auteurs. BOOTHBY, DUVOIR, FRIESZ et MOHOS, KACENELSON, BOOKMANN, DILLER et ROSENBLOOM. Dans une étude récente NEVIN dose le phosphagène et l'acide adenosine-triosephosphorique dans un fragment musculaire prélevé avant, pendant et après contraction. Il ne note aucune anomalie chez un myasthénique.

5. — LE METABOLISME DU CALCIUM

L'hypercalcémie fut observée par SPILLER, MARINESCO dans deux cas, par PARHON. Ce dernier propose une théorie parathyroïdienne. Dernièrement TANABE, KAWAISHI et KIRIYAMA, rapportent dans quatre cas de myasthénie avec hypercalcémie, une amélioration après parathyroïdectomie. Mais il s'agit là de faits isolés. Dans l'immense majorité des cas la calcémie était normale : BOOKMANN et EPSTEIN, NOWOTNY et REDLICH, HELLICH et TESSENOW, MARBURG, BERGLUND, MEDES et LOHMANN.

Une hypocalcémie légère a été rapportée par PEMBERTON-BAYA qui observent une amélioration après administration de lactate de calcium.

Dans l'ensemble, les modifications du métabolisme calcique sont inconstantes mais orientées vers l'hypercalcémie.

6. — LE METABOLISME DU MAGNESIUM

MARBURG (1931), trouve à deux reprises chez un myasthénique une augmentation du magnésium dans le sang. S'appuyant sur les travaux de WACKER et YOSHIMURA, il admet que l'hyperfonction du thymus entraîne l'augmentation du magnésium sanguin au même titre que l'hyperparathyroïdie détermine l'hypercalcémie. Cette constatation n'est faite dans aucune observation ultérieure : HELLICH puis HELLICH et TESSENOW, ADAMS, POWER et BOOTHBY n'observent aucune modification pathologique du taux du magnésium.

7. — LE POTASSIUM

LAURENT et WALKER trouvent dans le sang un taux de potassium compris dans les valeurs basses de la normale.

L'administration de chlorure de potassium améliore le syndrome myasthénique, et augmente le taux de potassium dans le sang.

Par contre d'autres auteurs n'ont observé aucune action thérapeutique: VERBIEST, KENNEDY et WOLF, WADE, THORNE et YASKIN.

La toxicité du chlorure de potassium n'est pas négligeable: VASILESCO l'utilisant à des doses inférieures à celles prescrites par LAURENT et WALKER observe une hépatonéphrite grave.

CUMINGS (1939) observe dans la myasthénie une légère augmentation du potassium musculaire qui revient à la normale après injection de prostigmine.

CONCLUSIONS

L'étude des métabolismes dans la myasthénie permet de faire deux constatations à peu près constantes.

a) *L'hyperlactacidémie à l'effort*, qui n'est pas spécifique et rapproche la fatigue du myasthénique de celle du sujet normal.

b) L'absence de modifications importantes du métabolisme des corps créatiniques, nouvel argument contre la théorie musculaire de la myasthénie.

En dehors de ces deux faits, il paraît impossible de définir dans la maladie d'ERB-GOLDFLAM un trouble métabolique constant. Dans la très grande majorité des cas les métabolismes sont normaux dans la mesure où nous pouvons les explorer, ou ne présentent que des modifications légères et inconstantes.

CHAPITRE IV

LES REGULATIONS HORMONALES

L'importance des régulations hormonales dans la physiologie de la fatigue fut établie dès la fin du siècle dernier par LANGLOIS, ABELOUS et de nombreux expérimentateurs. Nous avons souligné d'autre part l'analogie entre la fatigue du myasthénique et celle du sujet normal. Tout ceci incitait à rapporter la maladie d'ERB-GOLDFLAM à la déficience du système hormonal régulateur de la fatigue.

Ainsi s'édifièrent de nombreuses théories endocriniennes. Mais le caractère disparate des faits rapportés, leur valeur très inégale appellent d'emblée quelques réserves :

— Il est difficile en présence d'une lésion glandulaire même importante d'établir des relations de causalité directe en raison de la complexité des régulations hormonales.

— Beaucoup d'hypothèses reposent sur l'effet heureux de l'opothérapie, ou de l'extirpation de certaines glandes. Mais l'évolution déconcertante de la maladie peut superposer des rémissions aux traitements entrepris et des interprétations basées sur de simples coïncidences ou des faits isolés furent abandonnées par la suite.

— Enfin, si les lésions glandulaires restent un fait majeur dans les constatations anatomiques, leur caractère disparate ne permet pas de rapporter à une seule glande la pathogénie de la myasthénie.

Admettant au contraire que plusieurs fonctions hormonales

interviennent directement ou indirectement dans la régulation de la fatigue, nous essayerons dans ce chapitre de rapprocher ces faits isolés et d'en présenter une synthèse.

1. — HYPOPHYSE

L'existence d'une asthénie hypophysaire est actuellement bien connue. Certains essayèrent d'en rapprocher le syndrome myasthénique lorsque TILNEY découvrit un adénome de l'hypophyse à l'examen anatomique d'une maladie d'ERB.

Quelques auteurs insistèrent sur l'action heureuse de l'extrait pituitaire antérieur. SIMON, en particulier, rapporte dans deux cas de myasthénie une étonnante amélioration. Cependant l'adénome découvert par TILNEY reste un fait unique. L'extrait pituitaire antérieur fut utilisé dans de nombreux cas sans aucun résultat. SCHLEZINGER dans une étude récente, lui dénie toute activité.

Par ailleurs, le mécanisme de l'asthénie hypophysaire est encore très obscur. HOUSSAY en a repris dernièrement l'analyse et conclut: bien que la suppléance de la cortine ne soit pas totale, il est difficile de nier dans l'asthénie hypophysaire toute participation des surrénales. Les deux glandes exercent d'autre part une action comparable sur le métabolisme des hydrates de carbone.

Ainsi, sans qu'il soit possible de l'éliminer complètement, le rôle éventuel d'une perturbation hypophysaire à l'origine de la maladie d'ERB ne semble pas primordial.

2. — PARATHYROIDES

LUNDBORG, le premier, oppose myasthénie et tétanie et rapporte la maladie d'ERB à une hyperparathyroïdie. Cette hypothèse reprise par CHEWSTEK fut également défendue par PARHON et URECCHIA. PARHON observe l'hypercalcémie dans plusieurs cas de myasthénie.

KAWAISHI et KIRIYAMA, TANABE ayant également constaté une hypercalcémie pratiquent une parathyroïdectomie qui fut suivie chez quatre sujets d'une amélioration.

PARHON aurait obtenu chez le chien par des injections d'extrait parathyroïdien, une réaction myasthénique.

Mais nous savons que la réaction de Jolly n'est pas pathognomonique, que l'hypercalcémie reste rare, que l'effet d'un traitement ne peut être jugé qu'après des années de recul.

Enfin, l'antagonisme n'est pas évident entre la myasthénie et la tétanie. CURSCHMANN observe dans deux cas de maladie d'ERB un signe de CHWOSTEK, TOBIAS des crampes tétaniformes des extrémités; ces auteurs s'élèvent contre la théorie parathyroïdienne.

Aussi les théories hypophysaire et parathyroïdienne ne gardent guère de partisans. Au contraire, le thymus, la thyroïde, les surrénales semblent jouer un rôle de premier plan.

3. — LE THYMUS

La théorie thymique est actuellement celle qui groupe le plus de partisans.

A) ARGUMENTS EN FAVEUR DE LA THEORIE THYMIQUE.

Elle repose essentiellement sur la constatation d'anomalies thymiques dont ISAACSON dans sa thèse récente (1938) nous révèle la fréquence croissante:

Le premier cas rapporté est celui de VON HANSEMAN en 1899 cité par OPPENHEIM. Mais c'est de l'observation de LAQUER et WEIGERT 1901 que date la théorie thymique. Dès lors les anomalies recherchées systématiquement se multiplient: BOUDON (1909) les cite 14 fois sur 23 autopsies. STARR les rapporte dans 28 % des cas.

Mais ces statistiques comportaient des observations anciennes antérieures à 1900. BELL sur 56 autopsies pratiquées après 1901 évolue la fréquence des anomalies thymiques à 49 % des

cas. CURSCHMANN en 1924 à 55 % des cas. MAC CALLUM 90 %. LIEVRE 67 %. ISAACSON apporte deux observations nouvelles et évalue la fréquence globale à plus de 50 % des cas.

Ces chiffres sont d'autant plus significatifs qu'il s'agit de constatations anatomiques, où le diagnostic de maladie d'ERB-ne saurait être contesté.

Par contre, ni l'examen clinique ni l'examen radiologique ne permettent de déceler habituellement l'anomalie thymique. Il est donc possible d'admettre une proportion encore plus élevée.

Basée sur ces arguments anatomiques la théorie thymique fut défendue par LAQUER et WEIGERT, MEYER — OPPENHEIM — GOLD — SYMMERS — et dernièrement par ADLER.

Ces auteurs apportent en faveur d'une *hyperfonction du thymus* toute une série d'arguments.

a) — *La radiothérapie du thymus* a donné de bons résultats

KONIGER — PIERCHALLA — MELLA — BERETVAS — KESHNER et STRAUSS — STERN — BERNHARDT — ENGEL — KIENBOCK.

b) — *L'extirpation du thymus* fut suivie de guérison chez les malades de SAUERBRUCH — SCHUMACHER et ROTH — VON HABERER.

c) — *La reproduction expérimentale de la fatigue.*

MULLER reproduit la fatigue chez l'animal par injection d'extrait thymique.

ADLER obtient le même résultat chez le chien; mais surtout par implantation de thymus de sujets jeunes il détermine chez le chien un syndrome de fatigue absolument analogue à la myasthénie et qui disparaît par injection de prostigmine.

L'hypothèse d'une hyperthymie réunit donc un faisceau d'arguments dont on ne peut minimiser l'intérêt.

B) ARGUMENTS CONTRE L'ACTION DIRECTE DU THYMUS.

a) Il est des cas authentiques de myasthénie où le thymus est atrophié. D'autre part le terme d'anomalie thymique groupe des faits disparates. Le seul énoncé d'une persistance du thymus soulève aujourd'hui bien des réserves.

Inversement la myasthénie est peu fréquente en regard des tumeurs thymiques sans syndrome de fatigue anormale.

b) Les insuccès de la radiothérapie constatés par CURSCHMANN — OPPENHEIM — HYLAND — THORNE et YASKIN et d'autres auteurs.

Les interventions sur le thymus sont encore trop exceptionnelles pour qu'il soit possible de conclure avec fermeté. Là encore il faut compter avec l'évolution capricieuse de la maladie, exiger un long recul et de nombreuses observations.

c) Les expériences de MULLER et d'ADLER restent des faits isolés en regard des résultats expérimentaux négatifs d'un grand nombre de physiologistes.

Nous ignorons d'autre part le rôle possible du thymus sur les divers métabolismes et il paraît difficile d'expliquer comment l'hyperthymie peut créer la fatigabilité.

C) L'ANTAGONISME THYMUS-SURRÉNALES.

Beaucoup d'auteurs invoquant les précédents arguments refusent au thymus une action directe sur la maladie d'ERB, alors que s'affirme un antagonisme entre thymus et surrénales.

BREM et WECHSLER invoquent l'hypertrophie du thymus constatée dans l'insuffisance surrénale expérimentale par BOINET — PENDE et d'autres auteurs.

L'hypertrophie du thymus ne serait qu'un témoin d'une insuffisance surrénale discrète.

Une telle théorie ne peut expliquer cependant toutes les tumeurs thymiques, en particulier les épithéliomas.

D'autre part la thymectomie entraîne souvent l'hypertrophie de la médullaire surrénale et l'hypéradrénalinémie. SOLI — PIGHINI — HART — NORDMANN. L'hypertrophie du thymus au contraire arrête le développement des surrénales.

Il nous paraît difficile dans ces conditions d'apprécier l'exacte participation de ces deux systèmes antagonistes dans la pathogénie de la maladie d'ERB-GOLDFLAM.

4°) LA THYROÏDE

OPPENHEIM signale dès 1900 que la maladie de BASEDOW semble prédisposer à la myasthénie. BOUDON dans sa thèse (1909) fait ressortir l'importance du syndrome basedowien à l'origine de la myasthénie. COHEN et KING dans un mémoire récent ont repris cette étude et invoquent une même pathogénie pour la myasthénie et l'asthénie basedowienne.

A) ARGUMENTS EN FAVEUR DE LA THÉORIE THYROÏDIENNE.

L'étude clinique du syndrome myasthénique, nous a déjà montré tous les termes de transition entre la maladie d'ERB et l'asthénie basedowienne. Ni l'étude électrique, ni le test à la prostigmine ne permettent une distinction.

Le goître exophtalmique s'accompagne également de paralysies périodiques, très voisines de la myasthénie.

Inversement le syndrome myotonique peut être parfois rapporté au myxœdème, et régresse sous l'influence de la thyroxine. GARCIN — MOLLARET.

La maladie de BASEDOW s'accompagne souvent d'une hypertrophie du thymus et d'une atrophie des surrénales.

Des lésions musculaires absolument comparables à celles de la myasthénie ont été signalées dans le goître exophtalmique par ASKENAZY — DUDGEON et URQUHARDT — WEGELIN — FARRANT — SCHIETZ — EPPINGER.

L'analogie se poursuit sur le plan métabolique : la maladie de BASEDOW peut s'accompagner de créatinurie qui disparaît sous l'action du traitement iodé : PALMER — CARLSON — SLOAN.

ZONDECK et de nombreux auteurs incriminent dans l'asthénie basedowienne un trouble de resynthèse du glycogène. La thyroxine inhibe la fonction glycogénique du foie : KRAMER et KRAUSE — PARHON — HARING — ABELIN et JAFFÉ — KURIYAMA.

B) ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE ACTION INDIRECTE.

Il reste difficile de superposer étroitement le syndrome myasthénique et l'hyperthyroïdie :

Celle-ci fait défaut dans la très grande majorité des cas de myasthénie, ou le métabolisme basal est normal.

Alors même que les deux syndrome s'associent, il est impossible d'établir un parallélisme étroit entre l'intensité, l'évolution des deux ordres de faits.

Ainsi le syndrome myasthénique apparaît tardivement mais souvent dans des formes peu accusées de maladie de BASEDOW, parfois même il s'aggrave passagèrement après une intervention sur la thyroïde.

Le syndrome myasthénique reste une éventualité rare dans l'évolution du goître exophtalmique.

La coexistence des deux maladies nécessite peut être un intermédiaire et ceci nous ramène aux théories précédentes : l'hypertrophie du thymus; l'insuffisance surrénale.

L'hypertrophie du thymus dans la maladie de BASEDOW est évalués à 61 % des cas par MATTEI — 79 % par CAPELLE, 70 % par HAMMAR — HANKE retrouve la mégalothyrmie dans deux formes graves de goître exophtalmique.

Cette hypertrophie du thymus est décrite dans les cas de myasthénie associée au goître par SCHONBERG. SHINOSAKI la découvre dans des cas de paralysie périodique. ZONDECK observe dans un cas analogue les heureux effets de la radiothérapie du thymus.

Rappelons surtout que les interventions heureuses de SAUERBRUCH et de SCHUMACHER et ROTH furent pratiquées chez des basedowiens avec myasthénie.

Mais les phénomènes myasthéniques pourraient être aussi rapportés à l'insuffisance surrénale. L'hyperthyroïdie inhibe en effet la fonction antitoxique des surrénales.

Une atrophie de ces glandes a été constatée dans la maladie de BASEDOW par GLEY — SAINTON SIMONNET — ZONDECK et de nombreux auteurs.

ZONDECK — MARINE et BAUMANN ont noté les heureux effets de l'extrait surrénal sur l'asthénie basedowienne. ABELIN démontre expérimentalement l'action antagoniste de la thyroxine et de la cortine sur le métabolisme des hydrates de carbone.

LUCIEN et PARISOT — HOSKINS ont observé l'hypertrophie des surrénales après thyroïdectomie.

Ainsi le jeu des régulations hormonales nous révèle toute la complexité du syndrome myasthénique accompagnant le goître exophtalmique, et nous ramène à l'hypothèse précédente d'une anomalie thymique, ou à celle d'une insuffisance surrénale que nous allons envisager maintenant.

5°) LES SURRENALES

Ainsi les théories thymiques et thyroïdiennes ne peuvent expliquer la totalité des faits. L'hypothèse d'une action indirecte nous a déjà fait envisager le rôle possible des surrénales. Nombre de myasthénies ne s'accompagnent ni d'hypertrophie thymique, ni d'hyperthyroïdie. La fatigue du myasthénique présente une analogie incontestable avec celle du sujet normal. Or le rôle des surrénales dans la neutralisation des produits toxiques du travail musculaire paraît démontré depuis les recherches classiques d'ABELOUS et LANGLOIS.

La théorie surrénale de la myasthénie fut défendue à plusieurs reprises par CLAUDE et VINCENT (1908) — SITSSEN (1909) — CLAUDE et VERDUN (1910) LANDOUZY et SEZARY (1912) PIERRE MARIE — BOUTTIER et BERTRAND (1921) et dans une remarquable série de travaux par MARINESCO et ses élèves (1925-1930).

A) ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALE.

Bien qu'elle soit cliniquement très différente dans son évolution et sa topographie il est séduisant de rapprocher l'asthénie addisonienne de la maladie d'ERB. TARANTO rapporte même un cas de myasthénie chez un enfant avec réaction de JOLLY et coloration bronzée de la peau. Mais il s'agit là d'un fait unique et sur le plan clinique les deux maladies s'opposent très nettement.

Des lésions minimes des capsules surrénales ont été rapportées dans la myasthénie par MANDELBAUM et CELLER — P. MARIE, BOUTTIER et BERTRAND, HORNET — BREM et WECHSLER — SAKAMATO — ALTER et OSNATO.

L'efficacité de l'extrait surrénal est rapportée par CLAUDE et VINCENT — RAYMOND et SICARD — SOUQUES — MARINESCO — MURRI — P. MARIE — BOUTTIER et BERTRAND — PARHON —

GROCCO — KEN KURRÉ — URECCHIA — VAN BOGAERT — SEZARY — MAC ALPINE — ROCH — DEMOLE — DUCHOSAL — SCHAEFFER — SALMON — BOURGEOIS.

Par ailleurs l'action de l'extrait surrénal sur la fatigue physiologique fut démontrée expérimentalement par DESSY et GRANDIS — PANELLA et confirmée depuis par de nombreux auteurs.

Le rapprochement entre la fatigue du myasthénique et celle du sujet normal, l'efficacité de l'extrait surrénal dans les deux cas, l'antagonisme entre le système surrénal, l'hyperthyroïdie et l'hyperthymie nous invite à envisager le rôle des surrénales dans la pathogénie de la myasthénie.

B) LA MÉDULLAIRE SURRÉNALE.

La théorie surréno-sympathique de la myasthénie fut défendue par MARINESCO à plusieurs reprises :

Il rapporte de nombreux arguments :

- l'étude pléthysmographique du muscle myasthénique révèle la vasodilatation à l'effort qui remplace la vasoconstriction observée sur le sujet normal;
- les variations de l'indice oscillométrique;
- l'épreuve de la bande d'ESMARCH fait apparaître la réaction myasthénique;
- l'hypotension artérielle est habituelle chez les myasthéniques;
- les tests pharmacodynamiques révéleraient la vagotonie;
- l'action des extraits surrénaux;

La plupart de ces arguments sont discutables. Beaucoup n'ont aucune valeur: hypotension - tests pharmacodynamiques — épreuve de la bande d'ESMARCH.

Aussi est-il plus intéressant de rappeler quelques faits expérimentaux indiscutables :

LAPICQUE par faradisation du sympathique obtient une diminution des chronaxies.

CANNON et NICE chez le chat obtiennent par excitation des splanchniques un relèvement des contractions de l'extenseur du gros orteil.

Mais l'atteinte du sympathique est-elle indispensable ?

Les travaux d'ORBELI (1926) ceux d'ASHER (1930) attribuent au sympathique un rôle important dans l'élimination des produits toxiques accumulés par la fatigue.

ALAJOUANINE — HORNET et THUREL ont rapporté dans un cas des altérations du sympathique.

Mais l'innervation sympathique du muscle strié est encore des plus controversées :

De nombreux auteurs ont observé la pénétration de filets sympathiques dans le muscle strié : PERONCITO — BOECKE — DUSSER DE BARENNE — CAJAL AGDUHR — RIO HORTEGA — HINSEY.

Mais beaucoup considèrent que ce ne sont que des rameaux vasculaires.

La participation du parasympathique à l'innervation du muscle strié, soutenue par l'école japonaise : KEN KURÉ et ses élèves est également très discutée.

Au contraire l'action directe de l'adrénaline à la jonction myoneurale est admise par la très grande majorité des physiologistes.

ELLIOTT a démontré que la section du sympathique ne diminuait pas l'action de l'adrénaline.

Les expériences déjà citées de LAPICQUE et NATAN, LARRIER DE BREMER et TITECO sont en faveur d'une action humorale directe de l'adrénaline. CANNON attribuait l'heureuse action de l'excitation des splanchniques sur la fatigue, à la libération d'adrénaline.

Le système végétatif ne paraît pas être un intermédiaire indispensable entre la médullaire surrénale et le muscle strié.

Par contre l'action humorale directe de l'adrénaline sur le syndrome myasthénique mérite d'être retenue.

C) L'ECORCE SURRÉNALE.

L'insuffisance du cortex surrénal fut aussi invoquée dans la pathogénie de la myasthénie et groupe actuellement les arguments les plus solides.

Nous ne retiendrons pas cependant l'hypothèse de SALMON

qui attribue l'insuffisance du cortex à une hypotonie vagale, les sinus carotidiens localisant la fatigue sur les noyaux bulbaires. Cette théorie va contre tous les faits actuellement démontrés.

Bien plus important est ici encore l'action humorale directe.

Rappelons l'observation toute récente de MOEHLIG qui obtint la guérison rapide et totale d'une forme sévère de myasthénie par des injections puis l'implantation de boulettes d'acétate de désocortico-stérone. Ceci rejoint toute une série d'expériences démontrant le rôle du cortex surrénal dans la neutralisation de la fatigue musculaire.

Ainsi BERNARD et BIGART — BARDIER et BONNE — MULON et LAIGNEL-LAVASTINE constatent une hypertrophie localisée du cortex surrénal après un travail musculaire important — BESNACK et PERJES ont repris cette étude et démontré que les surrénales augmentent de 80 % au cours d'un travail de longue durée.

BROUHA — CANNON et DILL en ne maintenant qu'un cortex réussirent à conserver des chiens qui se montraient capables d'effectuer un travail musculaire aussi intense qu'avant l'opération.

Il paraît donc logique d'attribuer au cortex surrénal un rôle de défense contre les produits toxiques du travail musculaire.

Mais les travaux des physiologistes modernes nous permettent de préciser davantage la régulation corticosurrénale de la fatigue et peut être la pathogénie de la myasthénie.

HOUSSAY observe chez des animaux décapsulés une lactacidémie élevée analogue aux faits que nous avons déjà signalés dans la myasthénie.

FLORA — BAENA-BAENA admettent que la surrénale joue un rôle de premier plan dans le métabolisme du glycogène. Elle préviendrait l'appauvrissement du muscle en glycogène, habituellement constaté dans la myasthénie et sur lequel ont insisté MARINESCO COSTEDOAT et AUJALEU.

Rappelons enfin l'hypothèse très séduisante de VERZAR qui compare l'insuffisance surrénale à l'intoxication par l'acide monoiodacétique : le déficit de cortine entrave les processus de phosphorylation qui sont à la base de la contraction musculaire.

Tout dernièrement SECKLER cité par DALE au Congrès de Neurologie de 1939 parvient à démontrer qu'une hormone cortico-surrénale joue un rôle primordial dans la transmission de l'influx nerveux à la jonction myo-neurale.

6°) CONCLUSIONS

Cette étude nous invite à conclure que la myasthénie ne peut être rapportée à l'altération d'une seule fonction glandulaire.

Bien au contraire, le travail musculaire paraît soumis à un système régulateur complexe intéressant plusieurs fonctions endocriniennes, les surrénales, la thyroïde peut être le thymus, l'hypophyse pour ne citer que celles dont l'importance paraît primordiale. Une perturbation parfois très lointaine éveillant à distance des synergies, des antagonismes que nous soupçonnons à peine, bouleverse l'harmonie nécessaire à un équilibre normal et fait apparaître la fatigabilité.

Il est très démonstratif à cet égard d'observer chez la femme le retentissement sur le syndrome myasthénique des diverses étapes de la vie génitale.

Nous notons avec une extrême fréquence une aggravation de la fatigue dans les jours qui précèdent les règles.

L'influence de la grossesse est encore plus curieuse : elle déclenche parfois une aggravation : tels sont les cas rapportés par GROSSE — TILNEY — WANLISS — CROUZON et CHRISTOPHE — BURR et MAC CARTHY — HUNB LUMER et STREETER — HYLAND — FEKETE, SANDOR — TABACHNICK — VIETS et SCHWAB.

Dans presque tous les cas l'accouchement fut normal et le syndrome myasthénique rétrocéda après la délivrance.

Mais d'autres auteurs ont observé des améliorations au cours de la grossesse : GOLDFLAM — COLLIER — SILVERSTEIN — MAC KENDREE — VIETS et SCHWAB.

Ainsi l'influence de la grossesse est très variable. Elle peut même se modifier chez une même malade.

FEARNSIDES et LAURENT observent une rémission pendant la première et la deuxième grossesse, des rechutes aux 5 suivantes.

Cet exemple nous montre l'absence de toute loi préétablie. Le facteur individuel conserve une importance primordiale. Cette remarque rejoint les premières observations de Mosso, notant les divergences les plus grandes d'un sujet à l'autre au cours de ses expériences de fatigue.

Les facteurs endocriniens jouent donc à la base du syndrome myasthénique un rôle considérable mais qu'il est encore difficile d'analyser avec une grande précision.

Les progrès de l'endocrinologie moderne, une connaissance plus parfaite des interactions glandulaires et de la fatigue physiologique nous apporterons sans doute dans les années à venir la solution du problème.

OBSERVATION I

Myasthénie

Madame GR... 33 ans, ménagère, entre à la Salpêtrière le 15 février 1941 pour une asthénie générale, des troubles oculaires.

Le début de la maladie remonte au mois d'octobre 1928. Un soir la voix s'affaiblit prend un timbre nasal. Le lendemain matin apparaissent des troubles de la déglutition, avec reflux des liquides par le nez, quintes de toux. Les jours suivants, la parole normale au réveil devient de plus en plus indistincte le soir. Un ptosis de la paupière supérieure droite vient compléter le tableau clinique. Tous ces troubles n'apparaissent qu'à la fatigue s'exagèrent le soir, mais présentent au cours d'une même journée les variations les plus déconcertantes. Le tableau clinique s'aggrave encore dans les semaines suivantes. La mastication devient de plus en plus difficile. La malade doit s'arrêter au cours du repas pour prendre un peu de repos. Certains jours il lui est impossible de mastiquer même un morceau de pain. Après quelques efforts de plus en plus pénibles la bouche reste entr'ouverte. Elle doit soutenir sa mâchoire avec la main. La salive s'écoule entre les lèvres béantes. Les paupières sont de plus en plus lourdes. La diplopie apparaît après quelques minutes de lecture. Peu à peu la fatigue s'étend aux membres prédominant à l'extrémité proximale du membre supérieur. La malade ne peut plus se coiffer, s'habiller seule. La marche devient de plus en plus pénible, et la malade doit s'arrêter après avoir fait quelques pas.

De plus en plus inquiète, 4 semaines environ après le début de la maladie, la malade vient consulter à Paris et est hospitalisée à Ambroise Paré.

Une ponction lombaire faite à cette date retire un liquide céphalo-rachidien normal. La réaction de Bordet-Wassermann est négative dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

On institue un traitement tonique et anti-infectieux.

Sous l'influence du repos absolu au lit et de la strychnine une amélioration se dessine, les paupières sont moins tombantes, la mastication moins difficile, la diplopie a disparu. La malade sort de l'hôpital mais quelques jours plus tard, au cours d'une promenade, un brusque dérobement des

jambes la précipite au sol et elle ne peut se relever seule. De nouveau l'état s'aggrave entraînant une seconde hospitalisation. Pendant plusieurs semaines notre malade reste dans un état précaire : elle ne peut s'asseoir dans son lit, la mastication est de nouveau très pénible, la déglutition très troublée. Le moindre geste exige un effort considérable. La lecture même absolument impossible : les paupières tombent la diplopie apparaît après avoir parcouru quelques lignes. Quelques semaines s'écoulent ainsi ou dans cet état très grave se dessinent encore quelques inégalités : elle peut ainsi faire un jour un repas frugal avec un minimum de difficultés. Peu à peu une nouvelle amélioration se dessine. Elle s'affirme encore dans les mois suivants. La malade sort de l'hôpital. Dans l'ensemble la fatigue varie d'une semaine à l'autre, aux périodes de bien-être relatif succèdent des phases d'aggravations. L'activité générale reste extrêmement réduite. La malade n'ose sortir seule dans la crainte de chutes brusques. Elle peut à peine vaquer aux soins du ménage, cependant les troubles de la déglutition se sont presque totalement effacés. En mars 1932 la malade consulte à la Salpêtrière le Docteur DARQUIER. L'examen neurologique ne révèle ni atrophie musculaire, ni modifications de réflexes. La réaction myasthénique de Jolly est mise en évidence. Le diagnostic de myasthénie est alors porté et on institue un traitement par l'extrait surrénal. Celui-ci détermine une amélioration très nette. Le cours de la maladie paraît se régulariser. L'évolution se poursuit sans rechute grave ni rémission totale. Mais la fatigue s'accroît dans les quelques jours qui précèdent immédiatement les règles.

En 1936 fut institué le traitement par la prostigmine. L'injection intramusculaire d'un demi milligramme fait totalement disparaître la fatigue pendant 4 heures environ. La parole et la marche redeviennent normales. Le ptosis disparaît. Le traitement est poursuivi dans les années suivantes avec la même efficacité, à raison d'une série de 12 injections intramusculaires d'un demi milligramme de prostigmine par mois. Dans les semaines intercalaires la malade prend chaque jour par voie buccale 2 comprimés de prostigmine dosés à 15 milligrammes. Ainsi la malade peut se livrer chez elle à quelques travaux. Les troubles de la déglutition, de la phonation, de la mastication ont totalement disparu. Seuls persistent le ptosis, la diplopie et une fatigue excessive des membres inférieurs qui conservent leurs variations coutumières.

La malade est de nouveau hospitalisée à la Salpêtrière le 15 février 1941.

L'examen neurologique pratiqué à cette date révèle d'emblée une certaine atonie du visage, un ptosis de la paupière supérieure droite avec stra-

bisme par parésie du droit interne droit. Les troubles oculaires n'existent pas au réveil; ils s'accusent peu à peu au cours de la matinée et augmentent encore le soir. Ils subissent d'ailleurs quelques variations au cours de la journée. L'effort musculaire les aggrave : le ptosis augmente lorsque la malade exécute jusqu'à épuisement des mouvements de flexion et d'extension de l'avant-bras sur le bras.

L'examen des yeux pratiqué par Monsieur le Docteur HUDELO le 27 février 1941 :

Acuité visuelle normale.

Réactions pupillaires normales avec cependant une légère dilatation après contraction lors de la recherche du réflexe photomoteur.

Le fond d'œil est normal.

L'étude de la motilité externe : ptosis progressif pendant l'examen. Myasthénie du droit interne droit. Nystagmus latéral (plutôt mouvement de rappel).

L'accommodation est normale.

L'examen neurologique ne révèle aucune autre atteinte des paires crâniennes :

L'atonie du visage observée les premiers jours tend à s'effacer et n'apparaît que vers la fin de la journée.

La mastication, la déglutition, la phonation sont normales et les épreuves habituelles ne peuvent mettre en évidence de fatigue anormale dans ces territoires.

Par contre les membres participent au syndrome myasthénique.

Il est impossible d'effectuer plus de 15 mouvements d'élévation des membres supérieurs, ceux-ci ne peuvent être maintenus horizontaux.

Par contre à une première contraction la force musculaire est bonne. L'écriture est normale.

L'étude de la marche révèle également une fatigue anormale des membres inférieurs : elle est traînante et ralentie, mais sans aucune incoordination. Après avoir fait quelques pas, la malade s'arrête et après un temps de repos reprend à nouveau sa marche.

La force musculaire étudiée en décubitus est bonne à une première contraction.

Les muscles du tronc ne sont pas touchés et la malade peut s'asseoir dans son lit sans aucune difficulté.

Nous n'avons observé aucun trouble respiratoire excepté un léger essoufflement à la marche.

L'examen neurologique n'apporte en dehors de cette fatigue anormale aucun signe d'atteinte lésionnelle.

Le tonus musculaire est normal. Il n'insiste nulle part d'atrophie musculaire ni de contractions fibrillaires.

Les réflexes tendineux sont normaux et leurs réponses parfaitement symétriques.

Les réflexes cutanés sont également normaux.

Il n'existait aucun affaiblissement des réflexes nasopalpébral, massétérin, vélopalatin, pharyngien.

Les sensibilités superficielles et profondes sont normales à tous les modes.

Aucun trouble sphinctérien. Aucun trouble intellectuel ni psychique.

L'examen clinique n'apporte aucune indication particulière. Le cœur est normal à l'auscultation et à l'examen radiologique. T. A. un peu basse 11-8. Pouls régulier à 70. Une radiographie pulmonaire s'est montrée entièrement normale.

Des examens complémentaires furent pratiqués :

L'examen vestibulaire fait par Monsieur le Docteur AUBRY le 5 mars 1941 révèle une légère hyperexcitabilité.

Le larynx examiné par Monsieur le Docteur PEREZ le 26 février 1941 fut trouvé entièrement normal.

Les réactions de B. W. et de Kahn sont négatives dans le sang.

Le métabolisme basal est de — 9 %.

L'examen chimique du sang et des urines fut pratiqué par Monsieur FAILLOT.

Glycémie : 1 gr. 22 0/00.

Urée sanguine : 0 gr. 28 0/00.

Calcémie : 98 mmgr. 0/00.

Phosphore minéral sanguin (en P.) : 87 mmgr. 0/00.

Phosphatases : 7,3 unités Bodansky.

Urines :

Absence de glycosurie et d'albuminurie :

Urée urinaire : 16 gr. 17

Créatine : 0 gr. 23

Créatinine : 0 gr. 69

} par 24 heures.

Au total tous ces chiffres sont normaux, à l'exception d'une glycémie un peu élevée, mais que l'on ne peut considérer comme franchement pathologique.

La formule sanguine :

Hémoglobine : 60 %.

Hématies : 4.250.000.

Leucocytes : 4.800.

Polynucléaires neutrophiles : 54,5.

Polynucléaires éosinophiles : 1.

Lymphocytes : 8.

Moyens mononucléaires : 26.

Grands mononucléaires : 10,5.

L'enquête étiologique n'a révélé aucune particularité :

Absence de tout antécédent pathologique personnel ;

Aucun facteur héréditaire ne peut être retenu.

Des examens électriques, un test à la prostigmine furent pratiqués et sont rapportés en détails aux chapitres correspondants.

Ajoutons que la radiographie n'a décelé aucune anomalie du médiastin.

Le prélèvement nasopharyngé n'a pu mettre en évidence de bacilles diphtériques.

Evolution

Une amélioration légère se dessine à l'apparition des règles : la fatigue décroît, le ptosis disparaît à droite, un nouvel examen oculaire fait par Monsieur le Docteur HUDELO le 13 mars 1941 rapporte :

— absence de ptosis pendant l'examen ce qui permet d'observer une forte limitation de l'élévation du globe à droite ;

— nystagmus à peine appréciable.

Pendant toute la durée de son séjour à la Salpêtrière la malade a été soumise à un traitement par la prostigmine : trois comprimés de quinze milligrammes chaque jour. Elle peut se promener dans le jardin, monter les escaliers sans difficulté. La diplopie disparaît. Elle sort de la Salpêtrière très améliorée le 15 mars 1941.

OBSERVATION II

(Aimablement communiquée par Monsieur le Docteur KOURILSKY
qui nous avait adressé le 'malade.)

Myasthénie

M. MO..., 56 ans, peintre aux Halles entre à l'hôpital Raymond Poincaré de Garches le 25 mai 1937.

Le début de la maladie remonte au mois d'août 1935 et s'annonce par une asthénie proressive. Le malade porteur aux Halles voyait ses forces décroître chaque jour. Un essoufflement facile, une gêne légère à la déglutition complètent cette première atteinte qui dura un mois environ et disparut progressivement en une dizaine de jours.

Une rémission s'installe pendant laquelle le malade peut accomplir sans aucune gêne son travail quotidien.

L'année suivante en août 1936, rechute à début progressif. Le matin au réveil aucun trouble; dans les premières heures de la matinée apparaît une fatigue et le malade épuisé doit regagner son domicile. La mastication et la déglutition deviennent de plus en plus difficiles. Il se fatigue vite en parlant et la voix prend un timbre nasal. Cet état s'aggrave peu à peu. Le malade ne marche que très difficilement, doit s'arrêter souvent afin de prendre un peu de repos. Parfois un subit dérochement des jambes entraîne la chute. Il doit renoncer à son activité professionnelle, puis aux aliments solides, enfin reste confiné au lit.

Après quelques alternatives de rémissions et d'aggravations il est hospitalisé à Laënnec en 1937 et adressé à l'hôpital de Garches le 25 mai 1937.

L'examen neurologique à cette date note :

Un ptosis bilatéral prédominant à gauche, variable au cours de la journée, augmentant à l'effort.

Un strabisme intermittent par parésie de l'adducteur gauche avec diplopie.

Une limitation de l'élévation des globes oculaires.

La pupille se contracte à la lumière mais se dilate aussitôt.

A ces troubles oculaires s'ajoute une gêne de la mastication : après quelques minutes d'effort la mâchoire retombe le malade doit la soutenir avec la main.

L'atonie du visage lui donne un aspect hébété.

L'impossibilité de siffler, de souffler est absolue. Les mouvements de la langue sont limités. Après quelques mots la voix s'affaiblit et s'éteint. Par contre la déglutition est intacte.

La fatigue des membres est telle que le malade ne peut s'habiller ni se coiffer seul. L'extrême difficulté de la marche et même de la station debout le contraint à rester étendu.

Une légère amélioration se dessine dans les mois suivants, entrecoupée d'aggravations passagères. Peu à peu le malade recommence à s'habiller seul et peut même faire quelques pas. Cependant le ptosis persiste bilatéral, avec perte de l'élévation verticale des globes oculaires, paralysie bilatérale de la sixième paire avec diplopie. La mastication est très gênée, bien que la force des masticateurs soit intacte à une première contraction.

Le malade ne peut ni se relever ni s'accroupir.

L'amélioration progresse dans les mois suivants avec quelques irrégularités.

L'examen neurologique du 4 juillet 1938 faite par le Docteur THIEBAUT note :

Un ptosis bilatéral, au repos, sans strabisme.

Le globe oculaire dans les mouvements de verticalité ne franchit pas l'horizontale. Le malade contracte intensément ses muscles frontaux, les sourcils se relèvent.

Les mouvements associés de latéralité vers la droite sont un peu limités. La convergence est nulle.

L'étude des mouvements isolés donne des résultats identiques : défaut d'élévation, moindre amplitude dans le regard en dehors.

Les réactions pupillaires à la lumière et à l'accommodation convergence sont normales. Mais dans la recherche du réflexe photomoteur la pupille ne tient pas la contraction.

Une amélioration légère s'est dessinée dans le domaine du facial : le malade recommence à pouvoir siffler.

Une gêne légère de la déglutition persiste à la fin du repas. Après l'exercice de la parole, la dysphonie apparaît précédée d'une sensation d'enraidissement des lèvres et de la langue. Aux membres supérieurs, l'examen relève une légère atrophie bilatérale du triceps avec diminution de la force d'extension. Le malade peut s'habiller seul, se raser, se coiffer. Les muscles du cou se fatiguent facilement mais leur force est normale.

Il est impossible de s'asseoir seul dans son lit. Debout, il peut s'accroupir et se relever, mais l'attitude à cloche-pied est impossible.

L'amélioration de la marche permet chaque jour une courte promenade dans le parc de l'hôpital.

L'examen neurologique ne relève aucune altération des réflexes tendineux et cutanés. Les réflexes nasopalpébral, vélopatin, pharyngien sont normaux.

Analyse chimique du sang. Par litre de sérum :

urée	0 gr. 46
acide urique	0 gr. 042
cholestérine	2 gr. 20
calcium	0 gr. 105
indice biliaire plasmatique	2,0
glucose	0 gr. 80
créatinine	0 gr. 017
créatine	0 gr. 049

Les urines

ni sucre, ni albumine.

Dates	Volume	Urée par 24 h.	Créatinine par 24 heures	Créatine par 24 heures
22-7-38	1300	25 gr. 67	1 gr. 56	0 gr. 84
25-7-38	1800	29 gr. 25	1 gr. 80	1 gr. 71
26-7-38	1500	30 gr. 37	2 gr. 10	0 gr. 81

L'examen viscéral est négatif.

La T. A. 14-8 au Vaquez. Cœur normal.

L'enquête étiologique est négative. Aucun antécédent personnel ni familial ne mérite d'être signalé.

Le Wassermann dans le sang est négatif.

La radiographie du médiastin n'a décelé aucune anomalie thymique.

Des examens électriques furent faits et sont rapportés en détail au chapitre correspondant.

L'évolution se poursuit vers une amélioration progressive. Le malade reçoit deux fois par semaine une injection d'un demi-milligramme de prostigmine.

Une biopsie musculaire faite en juin 1939 par prélèvement sur le deltoïde et le droit interne de l'œil n'a pas montré de lymphorragies, mais des inégalités de volume entre les fibres musculaires et striation moins nette.

Peu à peu, le malade commence à marcher beaucoup plus facilement, il reprend l'alimentation solide. La voix redevient normale de même que la déglutition. Le ptosis tend à s'effacer. Mais cette évolution reste encore très inégale avec des intermittentes et des variations journalières.

Un nouvel examen neurologique est fait le 18 avril 1941.

Le ptosis a disparu, de même que les troubles de la musculature oculaire. La voix, la mimique, la mastication, la déglutition sont normales.

La force musculaire est bonne au niveau des membres. Seule une légère atrophie persiste sur le triceps des deux côtés avec diminution légère de l'extension.

Par contre, si l'on fatigue jusqu'à l'épuisement les membres supérieurs, une légère chute des paupières apparaît, seul reliquat du syndrome myasthénique.

Par ailleurs, l'examen neurologique ne révèle aucun trouble du tonus, des réflexes tendineux et cutanés ni de la sensibilité à aucun mode.

L'examen viscéral reste négatif. La T. A. est de 12-7.

De nouveaux examens électriques actuellement en cours seront rapportés dans une publication ultérieure.

OBSERVATION III

Aimablement communiquée par Monsieur le Docteur de SEZE qui nous avait adressé le malade.

Myasthénie

Monsieur Th..., 52 ans comptable se présente à la consultation externe de la Salpêtrière le 12 juin 1939 pour une asthénie généralisée avec troubles oculaires.

Le début de la maladie fut très progressif vers le mois de mai 1938. La paupière supérieure gauche est lourde et tend à tomber le soir. L'intermittence est d'ailleurs manifeste, d'un jour à l'autre des variations s'accusent. Mais le malade poursuit son travail de comptable sans grandes difficultés pendant les premières semaines. Puis apparaît un soir de la diplopie, alors que le malade regagnait son domicile. Il se décide à consulter un ophtalmologiste et celui-ci n'observe aucun trouble de la motilité oculaire et conseille un traitement par la strychnine. Une légère amélioration se dessine dans le mois de juillet. Quelques semaines plus tard, alors que les signes oculaires s'ac-

cusent apparaît une asthénie croissante. Ainsi le malade se réveille en excellent état, se lève et s'habille sans difficultés, mais dans la matinée, alors que le ptosis apparaît se manifeste une fatigue anormale dans les membres supérieurs. Cette lassitude prédomine à la racine du membre et s'accuse particulièrement lorsque le malade veut se coiffer. Par contre, l'écriture n'est pas gênée. Le soir en rentrant chez lui il observe que la marche devient de plus en plus difficile, il doit faire des pauses de plus en plus rapprochées. Cet état se maintient à peu près stationnaire pendant plusieurs mois. Au début de l'hiver une amélioration spontanée s'est ébauchée. Dans l'ensemble le malade continue son travail. Vers le début de l'année suivante, en 1939, le tableau clinique se complète. Le ptosis s'est accusé et apparaît maintenant dès les premières heures de la matinée. La diplopie se manifeste après quelques minutes d'écriture. La toilette du matin devient même difficile. Un symptôme nouveau est apparu : la gêne de la mastication. Le repas du matin n'est pas trop pénible, mais le soir dîner, après quelques efforts, la mâchoire retombe, la bouche entr'ouverte laisse s'écouler la salive. La déglutition même devient difficile, les liquides refluent par le nez. Parallèlement, la marche devient de plus en plus pénible. Après quelques pas une pause devient indispensable. Le malade renonce à l'exercice de sa profession. Cet état s'aggrave encore avec des variations quotidiennes. Le malade ne quitte guère son domicile, puis il doit s'aliter. Une amélioration se dessine et le malade vient consulter à la Salpêtrière.

L'examen neurologique fait à la Salpêtrière le 12 juin 1939 révèle :

- un ptosis bilatéral prédominant à gauche augmentant à l'effort.
- Les mouvements du globe oculaire, les réactions pupillaires sont normales.
- La mimique, la phonation, la déglutition sont intactes.
- Les réflexes tendineux et cutanés sont normaux ainsi que les réflexes nasopalébral, vélopatin, pharyngien.

Il n'existe aucun trouble de la sensibilité, aucune atrophie musculaire.

L'étude des réactions électriques est faite par Monsieur le Docteur Bourguignon, le 24 juin 1939. L'excitabilité neuromusculaire au repos est normale. L'épreuve de fatigabilité met en évidence un hétérochronisme caractéristique.

Le diagnostic de myasthénie étant ainsi confirmé, le malade reçoit chaque jour deux injections d'un demi-milligramme de prostigmine. L'amélioration après chaque injection débute environ dix minutes plus tard, atteint son maximum en une demi-heure, persiste 4 à 5 heures environ et décroît lentement. L'état antérieur se rétablit 6 heures plus tard.

Pendant l'amélioration le malade est capable de marcher. Il peut même reprendre ses occupations quotidiennes et aider sa sœur aux soins du ménage.

Le malade est perdu de vue au début de la guerre et revient consulter à la Salpêtrière nettement aggravé. Il avait abandonné tout traitement depuis quatre mois. La prostigmine est prescrite de nouveau avec des résultats analogues : une amélioration se produit encore, et les injections sont remplacées par l'absorption quotidienne à midi et au dîner d'un comprimé dosé à quinze milligrammes. L'amélioration progressant, la dose est réduite sans inconvénients à un seul comprimé par jour. Le malade préfère de beaucoup les comprimés dont l'effet est moins brutal et plus persistant. En effet, l'amélioration succédant aux injections est parfois suivie d'une phase de dépression pénible mais très courte. De nouveau, le malade se sentant mieux abandonne son traitement.

Il revient à la Salpêtrière en septembre 1940 car la fatigue augmente.

L'examen neurologique fait par nous le 23 septembre 1940 révèle :

Le faciès est atone, avec chute de la commissure labiale

Le ptosis bilatéral est très accusé avec une légère prédominance à droite. Le malade rejette la tête en arrière, relève les sourcils, contracte les muscles frontaux. La motilité extrinsèque du globe oculaire ne paraît pas atteinte. Les réactions pupillaires sont normales, ainsi que le réflexe cornéen, le fond d'œil, l'acuité visuelle.

Le visage est un peu atone. Le malade ne peut siffler plus de quelques minutes. Il a dû renoncer à l'usage du tabac, faute de pouvoir garder sa pipe à la bouche.

La phonation n'est pas troublée et le malade peut lire et compter à haute voix pendant plusieurs minutes. Il a cependant remarqué les jours précédents que le soir, la voix s'assourdissait et était difficile à comprendre.

Les réflexes nasopalpebral, velopatin et pharyngien sont normaux.

Les muscles du cou et du tronc paraissent indemnes.

Par contre, les membres supérieurs ne peuvent être maintenus à l'horizontale en abduction et il est impossible d'obtenir quinze élévations verticales successives. Le mouvement se ralentit devient de plus en plus pénible et le bras retombe inerte. A une première contraction cependant la forme musculaire était normale. L'extrémité distale paraît moins atteinte : l'écriture est normale. Mais l'étude de la force musculaire au dynamomètre révèle un épuisement rapide.

La marche est difficile, traînante, ralentie, elle exige de nombreuses haltes

au cours des trajets les plus réduits, ce qui gêne considérablement le malade dans ses moindres déplacements.

Le rythme de cette fatigue est caractéristique: le lever s'effectue dans de bonnes conditions. Mais une demi-heure après avoir participé aux soins du ménage, l'épuisement apparaît. L'injection de prostigmine restaure pendant 3 heures une activité normale, suivie à nouveau d'une reprise de la fatigue qui s'accuse progressivement.

L'examen nedécouvre aucune modification des réflexes tendineux dont les réponses sont normales et parfaitement symétriques. Aucun épuisement ne peut être obtenu par percussion répétée.

Le cutané plantaire répond en flexion des deux côtés.

Les cutanés abdominaux ne sont pas modifiés.

Il n'existe aucun trouble de la sensibilité, aucune atrophie musculaire.

L'examen viscéral est négatif.

Le cœur est normal. La T. A. est de 13-8 au Vaquez.

Urée sanguine 0,35.

Ni glycosurie, ni albuminurie.

Formule sanguine.

Hémoglobine, 80 %.

Hématies 4.675.000.

Leucocytes 6.900.

Polynucléaires neutrophiles, 56,5.

Polynucléaires eosinophiles 0,5.

Polynucléaires basophiles 0,5.

Lymphocytes 13

Moyens mononucléaires 11

Grands mononucléaires 15

Monocytes 3,5.

L'enquête étiologique est négative. Aucun antécédent personnel ni familial n'est digne d'être noté.

L'examen radiologique ne révèle aucune anomalie thymique.

Les réaction de Wassermann et de Kahn sont négatives dans le sang.

Un examen électrique, un test à la prostigmine furent pratiqués et sont rapportés en détail au chapitre correspondant.

Le malade est soumis au traitement par la prostigmine: quatre comprimés par jour.

Une amélioration très nette se dessine et sans reprendre son activité professionnelle, le malade peut sortir et mener une vie presque normale.

Revu le 14 février 1941, l'amélioration persiste, mais disparaît dès que le traitement est interrompu. Aussi la prostigmine est-elle maintenue sans discontinuer.

OBSERVATION IV

Myasthénie

Cette observation fut rapportée à la Société de Neurologie, le 6 juillet 1939, accompagnée d'un film cinématographique par Monsieur le Docteur BEHAGUE. (*Revue Neurol.* T. 72, p. 49).

De... Jeune garçon de 14 ans, dans les antécédents duquel aucune particularité n'est digne d'être relevée, sauf cependant un état infectieux du tube digestif qui, à plusieurs reprises entraîna de l'ictère.

Il est amené à la consultation de l'hôpital le 25 mars 1938 par le Docteur MAUGER qui soigne sa famille depuis longtemps. Cet enfant, qui était dans les premiers de sa classe tant en étude qu'au jeu, depuis quelque temps est las, sans activité, indolent. Les maîtres se plaignent de ce « qu'il s'endort » durant les cours; ses parents remarquent qu'il ne se lève pas volontiers d'une chaise et qu'il se fatigue en mangeant. La fin des repas est tout à fait pénible; sa mâchoire inférieure tombe et il est obligé de la remonter avec la main. C'est ce symptôme qui prouve au père et à la mère que la fatigue de l'enfant est bien réelle et les incite à prendre conseil médical.

Dès son arrivée, l'enfant s'assied sur une chaise, le corps affaissé, les épaules tombantes, la tête inclinée en arrière, les yeux à peine ouverts devenant rapidement mi-clos. Il n'y a cependant ni paralysie ni même parésie, mais une fatigue avec perte graduelle d'énergie qui paraît empêcher toute action après une répétition en série du même effort. Le film montre ce fait d'une manière typique. Lors de la fermeture répétée des paupières, les yeux une première fois sont ouverts bien grands, puis un peu moins, un peu moins encore, et après dix ou douze efforts restent clos.

Bien que les contractions musculaires se dessinent, à ce moment elles n'ont plus la puissance nécessaire pour entr'ouvrir la paupière supérieure qui reste abaissée. Après un peu de repos, l'enfant avec joie sort de cette courte cécité, mais après quelques efforts, les paupières tombent en occlusion pour une nouvelle période.

Vient-on à faire mâcher l'enfant, même à vide, la fatigue survient rapidement et la bouche reste béante après quelques déglutitions. Jamais une assiette de soupe ne peut être avalée, après dix à douze cuillerées, la bouche refuse de se fermer et le liquide s'écoule tachant les vêtements.

Inutile de dire que toute promenade est impossible, et, bien entendu toute gymnastique où cependant brillait particulièrement le jeune homme.

Enfin, lorsqu'il se livre à des exercices de lecture à voix haute, après avoir lu environ une page d'un in-quarto courant, la parole diminue de netteté, les « r » ne roulent plus, la langue s'embarrasse; l'articulation devient susurrement, le susurrement, bafouillement, et enfin on obtient un bruit inintelligible et monotone.

La fatigabilité est variable, la matinée d'ordinaire est bonne, mais au cours du déjeuner les malheureux parents relèvent les premiers symptômes; ceux-ci sont très marqués au cours des classes de l'après-midi et le dîner est lamentable.

Le froid qui fut considérable cet hiver semble néfaste, mais les belles journées n'amènent à vrai dire qu'une accalmie peu marquée et vite effacée.

Il est à remarquer que, comme l'a signalé BUZZARD, la fatigue existait surtout dans les muscles dont la contraction répétée était exigée, mais aussi dans les autres muscles et surtout dans ceux des paupières. Venait-on à commander plusieurs fois de suite l'ouverture et la fermeture de la bouche, en même temps que celle-ci devenait de plus en plus difficile, la paupière supérieure tombait peu à peu et un véritable ptosis s'installait. Il en était de même, si l'on exigeait des contractions répétées du poing et de l'avant-bras.

Lors de l'examen la respiration est lente et profonde, mais le pouls reste bien battu, et fort avec une cadence normale.

Le ptosis est symétrique, à peine parfois est-il plus marqué d'un côté. Il est presque constant sauf le matin au réveil. Il n'y a pas de diplopie ni de strabisme et le regard tant en haut qu'en bas, en dehors qu'en dedans, ne s'accompagne pas de secousses nystagmiques.

La pupille réagit bien à la lumière et à la distance, mais cependant, si l'on répète l'épreuve du regard d'un doigt alternativement approché ou éloigné de l'œil, après un certain temps se fait jour une inégalité pupillaire qui cesse avec le repos.

Le faciès myasthénique chez notre jeune malade est typique avec plissement du front et bascule de la tête en arrière, atonie au contraire dans toute la partie de la face qui est inférieure aux plis nasogeniens.

Nous ne reviendrons pas sur les troubles de la phonation ni de la déglutition qui ont été décrits plus haut, mais nous signalons tout particulièrement qu'en aucun point du corps n'existait de paralysie vraie.

C'est ainsi que l'enfant assis par terre se relève une première fois correctement, ensuite en se mettant d'abord à quatre pattes, après en grimpant des mains le long de ses jambes comme un myopathique. Enfin, il neut plus y parvenir sauf après repos.

Les réflexes tendineux existent tous, mais ils s'épuisent et disparaissent après une série d'excitations, que ce soit au niveau des rotuliens comme à celui des achilléens, des bicipitaux ou des tricipitaux, les autres étant trop délicats à apprécier pour juger de leur valeur.

Quant aux contractions idiomusculaires recherchées par percussion directe du corps du muscle, elle s'épuisentelles aussi et disparaissent bientôt. Le réflexe nauséux persiste.

Pour terminer, signalons qu'en aucun point du corps, nous n'avons relevé de secousses fibrillaires, ni de troubles de la sensibilité; il n'y avait pas d'anomalie dans la pigmentation cutanée ou muqueuse.

Les choses étant en cet état, nous demandons à notre collègue et ami VERNIER de bien vouloir exécuter un film cinématographique. Mais très rapidement les phénomènes allèrent s'aggravant, puis des accès de suffocation apparurent, seulement après une suite d'efforts, il est vrai.

Le jeune malade ne peut venir qu'en se traînant d'un banc à une autre et les plus courtes distances à franchir le fatiguent très notablement.

L'aggravation est surtout marquée par la difficulté de la déglutition et bientôt le dîner du soir devient totalement impossible. Au déjeuner, l'enfant s'engoue puis avale de travers et les crises de toux qui sont ainsi déterminées le fatiguent au delà de tout. Il ne lit plus trois lignes sans bafouiller. Sa mâchoire tombe, il ne peut plus marcher. Son état était des plus graves et inspirait les plus grandes inquiétudes.

Le traitement, par la prostigmine, dès le 11 décembre, fut appliqué sous forme d'injection quotidienne d'un demi-milligramme intramusculaire pendant dix jours. Après une semaine de repos, une seconde série de dix-huit injections fut instituée, mais cette fois de un milligramme chacune.

Dès ce moment, un mieux sensible fut accusé aussitôt l'injection par le jeune malade. Mais le mieux-être ne durait pas: c'est ainsi qu'après le traitement le jeune homme lisait à haute voix presque une page sans être gêné, mais deux heures après il bafouillait après dix lignes. Après une nouvelle période de repos, une nouvelle série de vingt injections de deux milligram-

mes par jour, chacune fut suivie d'une amélioration plus marquée encore et notamment d'une plus grande facilité pour ingérer les aliments. En même temps l'action de la prostigmine n'était plus aussi fugace : le mieux était perçu pendant au moins une demi-journée.

Cette série terminée, le traitement fut poursuivi, mais par voie bucale : l'enfant absorba chaque jour un comprimé de 0 gr. 015 de prostigmine pendant dix jours ; il se reposait dix jours et reprenait. En tout, il prit quarante comprimés de 0 gr. 015. Le mieux s'accroît considérablement. Depuis le 15 avril, tout traitement a été supprimé.

Actuellement on peut employer le mot de guérison en ce qui concerne ce cas ; le jeune homme a repris toutes ses occupations, retourne en classe, fait de la gymnastique, même aux agrès, et reprend ses leçons de natation.

OBSERVATION V

Myasthénie

Publiée par Messieurs les Docteurs DUVOIR, POLLET, LATANI, GAULTIER.

Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le 21 janvier 1938.

Mlle D..., 41 ans, entre dans notre service le 24 juin 1937 pour un syndrome myasthénique d'apparition récente.

Antécédents. La malade, brodeuse, n'a jamais présenté d'affections graves ; bronchite traînante en 1927, aucune affection neurologique dans son entourage.

Histoire de la maladie

Le début remonte au 8 mars 1937. A la période prémenstruelle, dans l'après-midi, d'une façon soudaine, la malade présente une diplopie passagère, durant une ou deux minutes. Ce phénomène se répète de la même façon paroxystique pendant quatre jours puis devient permanent. Un oculiste est alors consulté et malgré une réaction de Bordet-Wassermann sanguine négative, institue un traitement bismuthé. En dépit de ce traitement, le syndrome ne tarde pas à s'étendre et à s'aggraver ; quinze jours après le début, surviennent des troubles de la parole, au cours des repas et le soir, puis un ptosis bilatéral également périodique et vespéral. Trois semaines après les muscles du cou et de la nuque sont atteints à leur tour ; la tête a tendance à s'incliner ; les muscles des épaules sont également touchés, la répétition d'un même geste, tel celui de porter les aliments à la bouche ou de se

coiffer entraînent une paralysie passagère. Un neurologue parisien consulté alors porte le diagnostic d'encéphalite et préconise un traitement anti-infectieux, iodé et salicylé, qui reste sans action sur l'aggravation rapidement croissante.

En résumé, syndrome myasthénique typique, survenu sans prodrome infectieux en mars 1937 et d'évolution progressive.

Examen le 24 juin 1937.

examen neurologique. L'aspect de la malade est caractéristique : mimique peu expressive, ptosis droit marqué, léger strabisme convergent de l'œil droit, accentuation des rides transversales frontales droites et contracture des muscles sourciliers droits pour corriger le ptosis. La parole est difficile, bredouillée, mais non encore nasonnée. Il n'existe pas de troubles de la déglutition.

Diplopie, ptosis droit, troubles de la parole et de la mastication sont les symptômes dominants. Ils disparaissent le matin, la malade étant au repos, apparaissent au moindre effort, marche, repas, et sont constants le soir.

Il existe, en outre, une fatigabilité générale, prédominant au niveau des muscles de la nuque et au niveau de la racine des membres supérieurs, plus discrète aux membres inférieurs. Cependant la malade autrefois bonne marcheuse, ne pourrait effectuer plus d'un ou deux kilomètres.

La force musculaire segmentaire est normale.

Les réflexes tendineux sont normaux et ne s'épuisent pas après plusieurs sommations.

Les réflexes cutanés sont normaux.

Examen général. — L'appareil viscéral est normal. Tension artérielle 13-8, pouls 72. La malade est bien réglée. Le métabolisme de base est normal. Il n'existe pas de tumeur thymique décelable à l'examen radiologique. De l'examen général, il n'y a à retenir qu'une exagération du réflexe oculocardiaque sur laquelle nous reviendrons.

Examens particuliers.

1° Biopsie musculaire. On prélève le 30 juin 1937, sous anesthésie locale, un fragment de deltoïde droit, recueilli avec le minimum de traumatisme : une portion est fixée dans le liquide de Bouin ; une autre dans l'alcool pour l'étude du glycogène ; sur un dernier fragment, enfin, on pratique immédiatement la réaction des peroxydases. MARINESCO a signalé, dans la myasthénie, des modifications du glycogène et de la réaction des peroxydases musculaires. Nos propres recherches ne nous permettent pas de conclure.

L'examen histologique du fragment fixé au Bouin et coloré à l'hématéine éosine, montre de place en place, des fibres de calibre plus réduit que les autres. En dehors de cette inégalité de calibre, on remarque un certain degré de dyschromatophilie, toutes les fibres ne se colorant pas de la même façon. A un plus fort grossissement, on voit des fibres musculaires où la striation transversale a en grande partie disparu. Par contre, la striation longitudinale est parfaitement conservée. De place en place, on voit les noyaux du sarcolemme plus nombreux que d'habitude. Au point de vue vasculaire, on note une vasodilatation généralisée et des hémorragies récentes (probablement opératoires). On trouve parfois une infiltration périvasculaire, en forme de traînées ou de nodules. Les lymphocytes constituent l'élément le plus nombreux; il existe en outre quelques mononucléaires et des cellules adrétielles activées, en voie de mobilisation.

En conclusion, il existe des lésions fibrillaires dégénératives assez nombreuses, mais discrètes en intensité: une infiltration périvasculaire, lymphorragie de Buzzard, lésion classique du muscle myasthénique.

2° Examen électrique.

a) Les électromyogrammes ne montrent rien de caractéristique, les électromyogrammes recueillis, au cours de la recherche du réflexe rotulien, à l'aide de deux électrodes placées, l'une au niveau du tendon, l'autre au niveau de l'équateur du quadriceps, on constate une onde monophasique négative suivie d'une onde d'amplitude moins marquée. Les deux branches de l'onde principale sont largement ouvertes et le sommet étalé. Après une série d'excitations, le tracé électro-myographique conserve le même aspect.

L'étude des chronaxies est rapportée en détail au chapitre correspondant.

3° Epreuve d'hypoglycémie à l'insuline.

Le taux de glycémie à jeun est normal 0,93, après une injection sous-cutanée de dix unités d'insuline, on constate l'hypoglycémie habituelle : 0 gr. 63 une demi-heure après, 0 gr. 71, une heure après.

4° Epreuve d'hyperlactacidémie à l'effort.

La malade est soumise à un effort physique: marche pendant une demi-heure:

Lactacidémie avant l'effort: 108 milligrammes.

Lactacidémie après l'effort: 195 milligrammes.

Lactacidémie 15 minutes après l'effort: 120 milligrammes.

Lactacidémie 45 minutes après l'effort: 100 milligrammes.

Donc le taux de lactacidémie au repos est doublé après un effort modéré et prolongé et revient à son taux initial quinzeminutes environ après la fin de l'effort. Chiffre initial et courbe d'hyperlactacidémie sont normaux.

5° Dosage du phosphore sanguin :

Phosphore minéral sanguin : 74 milligrammes.

Phosphatase sanguine : 6,2 unités Bodansky.

(Chiffres normaux).

6° Corps créatiniques urinaux :

Créatinine par 24 heures : 900 milligrammes.

Créatine par 24 heures : 0 milligramme.

après une demi-heure de marche, l'élimination urinaire créatinique n'est pas modifiée.

Avant		Après	
Créatinine pour 1000 :	925 milligr.	Créatinine pour 1000 :	925 milligr.
Créatine	0	Créatine	0

En résumé, les modifications de la chronaxie se montrent plus sensibles que l'étude des troubles du métabolisme hydrocarboné en créatinique.

La malade a été soumise, dès le début de juillet, à un traitement par la prostigmine, sous surveillance médicale continue pendant les quinze premiers jours. Il ne dépassa jamais la dose quotidienne de 3 cc. soit 1 milligramme, 5 de Prostigmine en injection sous-cutanée, et peut-être très souvent réduit à 0 milligr. 5. Nous avons associé à la prostigmine le sulfate d'atropine à la dose de 1/4 de milligramme par voie parentérale pour obvier aux effets éventuels du premier de ces médicaments.

Mlle D... a pu reprendre une vie normale et exercer à nouveau son métier de brodeuse.

OBSERVATION VI

Myasthénie

Madame B..., 23 ans, ménagère, entre à la Salpêtrière le 28 septembre 1939 pour asthénie avec troubles oculaires.

Le début fut progressif et rapide en décembre 1936. Le premier symptôme est une chute des paupières, bilatérale, plus accusée le soir. La malade remarque également qu'elle se fatigue facilement. Elle ne peut plus

lever les bras pour se coiffer. La marche devient difficile: des pauses de plus en plus rapprochées sont indispensables au cours des trajets les plus réduits. Cet état aggravé pendant un mois avec de grandes variations journalières. Puis une rémission survient totale pendant deux mois; avec réapparition cependant, d'une légère asthénie dans les jours qui précèdent les règles. De nouveau, au printemps 1937, s'accuse une rechute comportant à peu près les symptômes de la poussée précédente, gêne de la marche, ptosis. Quelques mois plus tard se manifeste pour la première fois la fatigue de la parole qui, le soir, prend un timbre nasonné, puis s'assourdit au point de devenir tout à fait inintelligible.

Le ptosis s'accroît obligeant la malade à rejeter la tête en arrière. Cet état se maintient pendant un an avec des variations d'une semaine à l'autre. Dans l'ensemble la malade continue à vaquer à ses occupations. En octobre 1938, nouvelle aggravation le ptosis est beaucoup plus marqué et apparaît dès les premières heures de la matinée. Il s'accompagne parfois de diplopie très passagère. La parole devient difficile et la voix s'éteint après quelques minutes de conversation. La mastication est de plus en plus pénible après quelques efforts la mâchoire retombe inerte et doit être soutenue avec la main. Vers la même époque l'entourage a remarqué l'atonie du visage. La fatigue des membres a augmenté dans les mêmes proportions. Les bras ne peuvent être maintenus à l'horizontale. La marche et même la station debout sont de plus en plus difficiles.

Tous ces troubles l'inquiètent elle consulte à l'hôpital Pean, d'où elle est adressée à Monsieur le Docteur BOURGUIGNON pour examen électrique: la réaction d'épuisement avec hétérochronisme est des plus nettes.

Le diagnostic de myasthénie ayant été établi, on institue un traitement à la prostigmine: deux injections par jour intramusculaires d'un demi-milligramme.

L'amélioration après chaque injection débute dix minutes plus tard et atteint son maximum en une demi-heure. Elle persiste quatre heures environ et décroît progressivement. Sous l'influence de ce traitement la malade reprend toutes ces occupations et mène une vie normale.

La prostigmine ayant été supprimée pendant un mois tous les symptômes reparaissent. Aussi le traitement est repris avec les mêmes résultats.

La malade entre à la Salpêtrière le 28 septembre 1939 pour examens complémentaires.

A l'examen neurologique:

Le ptosis, signe le plus apparent, est bilatéral à prédominance gauche. Il

s'accroît à la fatigue, en fin de journée. Il augmente au cours de l'examen. Il n'existe aucune paresie oculaire, aucune atteinte des mouvements associés.

Les réactions pupillaires sont normales.

Le fond d'œil, l'acuité visuelle, le champ visuel sont intacts.

Il n'existe pas d'asymétrie faciale, mais une certaine atonie prédominant sur la partie inférieure du visage avec chute des commissures labiales. Il existe aussi une légère difficulté de la fermeture complète des yeux, surtout à la répétition du mouvement. La malade ne peut siffler, ni souffler. Le réflexe nasopalpébral est normal.

Le peaucier du cou se contracte faiblement mais symétriquement des deux côtés.

La langue ne présente aucune atrophie.

Les réflexes masséterin, velopatin, pharygien sont normaux.

Au cours de l'interrogatoire, la voix faiblit et redevient claire après quelques minutes de repos. La malade ne peut élever le membre supérieur des deux côtés au delà de l'horizontale.

L'étude dynamométrique montre une chute rapide de la force de préhension.

Membres inférieurs. La marche est difficile et cependant en décubitus dorsal la force est normale à une première contraction.

L'examen neurologique ne peut mettre en évidence aucun trouble des réflexes cutanés et tendineux aucune atrophie musculaire.

L'examen viscéral ne révèle aucune particularité. Cœur normal. T. A. 12-8, pouls 90.

Les poumons sont normaux.

Urée sanguine 0,31. Ni glycosurie, ni albuminurie. Les réactions de Wassermann et de Kahn sont négatives dans le sang.

Formule sanguine :

Hématies 4.740.000.

Hémoglobine 70 %.

Leucocytes 8.400.

Polynucléaires neutrophiles 41.

Polynucléaires éosinophiles 12.

Polynucléaires basophiles 1.

Lymphocytes 13,5.

Moyens mononucléaires 22.

Grands mononucléaires 10,5.

Les examens des selles pratiqués à plusieurs reprises n'ont pas révélé la présence de parasites.

Les examens électriques sont rapportés au chapitre correspondant.

L'enquête étiologique est négative : aucun antécédent personnel ou héréditaire n'est digne d'être signalé. La radiographie n'a pas révélé d'anomalie thymique. Notons seulement l'aggravation très régulière de la fatigue dans les jours précédant les règles.

Le traitement à la prostigmine est continué au rythme de deux injections chaque jour, intramusculaires, d'un demi-milligramme.

La malade sort de la Salpêtrière le 6 octobre 1939.

OBSERVATION VII

Myasthénie

Madame Pa..., 25 ans, ménagère, entre à la Salpêtrière le 14 février 1940 pour asthénie avec troubles oculaires. Le début de la maladie remonte au mois de janvier 1939. Pendant quelques jours les paupières tendant à tomber le soir. La diplopie apparaît à la lecture. Puis tout revient à la normale et pendant trois mois aucune fatigue anormale n'est ressentie. En avril 1939, sans cause apparente, l'asthénie reparait et s'aggrave. Le ptosis apparaît dès les premières heures de la matinée et s'accompagne de diplopie. L'entourage remarque l'atonie du visage : de plus elle riait de travers. Dans les mois suivants après quelques alternatives d'amélioration et d'aggravation se manifeste pour la première fois une gêne de la mastication et de la déglutition : Ces troubles apparaissent surtout à la fin du repas. Les liquides refluent par le nez au milieu de quintes de toux. La mâchoire inférieure retombe, la bouche reste entr'ouverte laissant s'écouler la salive. La fatigue des membres augmente. La malade ne peut plus secoiffer. La marche devient très difficile. Plusieurs chutes furent entraînées par un subit dérobement des jambes. Tous ces troubles s'aggravent dans les jours qui précèdent les règles. Mais l'évolution d'ensemble reste très capricieuse avec des variations d'un jour à l'autre et au cours d'une même journée.

L'examen neurologique fait à la Salpêtrière note :

L'atonie du visage. Les commissures labiales sont tombantes. Le ptosis oblige la malade à rejeter la tête en arrière.

L'examen oculaire :

Le ptosis est bilatéral, prédominant à gauche, il augmente au cours de l'examen.

La motilité du globe oculaire est normale. Les réactions pupillaires sont conservées. Le champ visuel, le fond d'œil sont intacts. Pas de diplopie au verre rouge.

La force des masticateurs est bonne, mais s'épuise rapidement si l'on mâche un morceau de pain. Les liquides refluent par le nez au repas du soir.

Il n'existe aucun trouble de la voix et la malade peut lire ou compter à voix haute sans aucune difficulté. Les réflexes nasopalébral, vélopatin, pharyngien sont normaux. Le larynx est normal.

Aux membres supérieurs la fatigue prédomine sur la racine et s'extériorise dans les mouvements d'abduction et d'élévation. C'est ainsi que la malade ne peut effectuer plus de douze élévations successives. Le mouvement se ralentit, son amplitude diminue et le membre retombe épuisé. Par contre, l'extrémité distale est peu touchée. L'écriture est normale. L'étude dynamométrique révèle cependant une chute rapide de la force musculaire.

Les réflexes tendineux sont tous normaux et symétriques, sans tendance à l'épuisement par percussion répétée.

Il n'existe aucun trouble de la sensibilité, aucune atrophie musculaire.

Les muscles du cou et du tronc ne paraissent pas touchés. Leur force est bonne et ne semble pas s'épuiser aux exercices répétés.

Les membres inférieurs sont au contraire très atteints. La marche est ralentie traînante. La malade doit s'arrêter après avoir fait quelques pas. Cependant, la force musculaire étudiée, après repos, au lit, ne présente aucun déficit.

Les réflexes tendineux sont normaux. Le cutané plantaire répond en flexion. Il n'existe aucun trouble de la sensibilité. Pas d'atrophie musculaire.

L'examen viscéral complet n'apporte aucune particularité. Le cœur est normal. La T. A. 12-7, le pouls 70.

Les poumons sont également normaux à l'examen radiologique. Les règles sont un peu moins abondantes dans les six derniers mois.

Examens complémentaires :

Urée sanguine 0,35. Ni glycosurie, ni albuminurie. Les réactions de Wassermann et de Kahn sont négatives dans le sang.

Formule sanguine :

Hémoglobine 70 %.

Hématies 4.590.000.

Leucocytes 11.100.

Polynucléaires neutrophiles 52,5.

Polynucléaires éosinophiles 3.

Polynucléaires basophiles 0,5.

Lymphocytes 7,5.

Moyens mononucléaires 16.

Grands mononucléaires 20,5.

Absence de parasites dans les selles.

Les examens électriques sont rapportés au chapitre correspondant. L'enquête étiologique est restée négative: aucun antécédent personnel ni héréditaire n'est digne d'être signalé. La radiographie du médiastin n'a révélé aucune anomalie thymique.

Evolution

Sous l'influence du repos, du traitement par strychnine, une amélioration se produit et la malade sort de la Salpêtrière le 6 avril 1940.

Nous la revoyons à deux reprises en septembre 1940 et avril 1941. L'amélioration se maintient sans aucun traitement, toute fatigue a disparu. Parfois cependant quelques jours avant les règles, les paupières ont une légère tendance à tomber. La malade mène une vie normale sans difficulté.

OBSERVATION VIII

Myasthénie

Madame M..., 36 ans, ménagère, entre à la Salpêtrière, le 18 février 1926, pour une asthénie généralisée avec troubles oculaires dysphonie, dysphagie.

La maladie a débuté en avril 1925, quinze jours après un avortement, par des troubles de la phonation, la voix normale au début d'un conversation s'éteint progressivement et devient inintelligible.

Après un repos de quelques minutes la voix reparait avec son timbre normal. Peu de fatigue générale au point que la malade continue son métier, gênée seulement par le trouble de la parole, elle est parfois obligée d'écrire pour se faire comprendre.

Au début de mai, apparaît progressivement un ptosis de la paupière supé-

rière gauche. Ptosis qui s'accroît à la fatigue. La malade doit alors relever la paupière avec le doigt et constate qu'elle voit double. À droite la malade ne peut fermer complètement l'œil. En même temps que les troubles oculaires apparaissent des troubles de la déglutition. La malade à la fin du repas peut encore mâcher mais ne peut avaler : elle doit renverser la tête en arrière et pousser le bol avec le doigt. Les liquides refluent par le nez.

La malade continue ses occupations, mais la gêne est plus marquée surtout pour la vue. Le soir, dans la rue, la diplopie s'accroît.

À la fin de mai la malade consulte un médecin qui prescrit strychnine et salicylate de soude. Au bout de quelques semaines, amélioration légère des troubles de la déglutition. La malade peut manger de tout.

En juillet, apparition de faiblesse dans les bras. La malade éprouve une grande difficulté à lever les bras pour se coiffer. Les doigts eux-mêmes paraissent gênés dans leurs mouvements.

Le 15 août, la malade va passer quinze jours à la campagne, elle est très améliorée à la suite de ce repos.

Les paupières redeviennent normales. La malade parle bien sans fatigue, elle avale correctement.

Fin décembre, réapparition des troubles de la voix qui devient nasale et s'éteint le soir. Aggravation progressive mais rapide. La marche devient de plus en plus difficile et la malade qui ne peut plus quitter son domicile renonce peu à peu à toute activité.

Elle est hospitalisée à la Salpêtrière le 18 février 1926.

Examen neurologique.

L'aspect myasthénique est typique, la malade rejette la tête en arrière. Le ptosis est bilatéral, les commissures labiales tombantes, le front plissé.

À l'examen oculaire, ptosis qui augmente au cours de l'examen et difficulté de fermer complètement les yeux.

Aucune paralysie du globe oculaire. Les réactions pupillaires sont normales. L'acuité visuelle, le fond d'œil, les champs visuels sont normaux.

L'étude de la phonation montre qu'à la lecture, les premières lignes sont correctement prononcées mais bientôt la voix devient nasale, s'assourdit et disparaît. L'examen du spécialiste révèle que le voile ne se contracte pas et, au miroir, les cordes vocales ne s'affrontent pas dans la phonation : elles restent atones.

Face, le visage est un peu atone, sans expression, la peau est lisse et

sans rides. Elle ne peut siffler, faire la moue, gonfler les joues. Elle ne peut fermer complètement les yeux.

La langue est normale, sans atrophie nifibrillation. Les réflexes velopatin, pharygien, nasopalpebral sont diminués.

Les muscles du cou sont indemnes ou peu touchés. Seuls les mouvements de flexion diminuent légèrement après répétition.

Au niveau du tronc la motricité est normale.

Au membre supérieur légère difficulté de l'élévation et de l'abduction des bras. La malade ne peut se coiffer. Au membre inférieur, au repos, la force est normale et cependant la marche est ralentie, traînante. La malade doit s'arrêter pour prendre quelque repos avant de repartir.

L'examen neurologique note l'absence de modification des réflexes tendineux et cutanés, d'atrophie musculaire de troubles sphinctériens.

L'examen viscéral n'apporte aucune indication pathologique.

Le cœur est normal, la T .A. à 12-8.

P. L. Albumine 0,22. Pandy-Weichbrodt. B. W. négatifs.

Examen cytologique normal.

B. W. dans le sang négatif.

Les examens électriques sont rapportés au chapitre correspondant.

Le 17 mars légère amélioration. Voix et déglutition correcte. Mastication encore pénible.

Le 5 avril la dyspnée apparaît. La respiration est brève et superficielle. La voix s'éteint. La malade est inerte, cyanosée, très obnubilée. Le pouls s'accélère.

La malade meurt 3 heures après le début de l'accès dyspnéique.

OBSERVATION IX

Publiée par BOURGEOIS. La myasthénie thèse de Paris 1929.

Résumé

Chén... Femme de chambre.

Le début remonte à Février 1925 par ptosis d'abord à droite puis bilatéral. Un traitement antisiphilitique est institué sans résultat.

Le 28 septembre 1925, les troubles oculaires se sont aggravés. La déglu-

tition devient difficile. La mastication, la phonation sont atteintes, faibles dans les bras et les jambes.

L'examen ophtalmologique pratiqué à cette date révèle :

1°) musculature extrinsèque : le ptosis de l'œil droit à en partie disparu. Mais il existe une paralysie marquée des droits interne, supérieur et externe du côté droit. A l'œil gauche on trouvait un léger ptosis et une paralysie du droit externe.

2°) L'étude des mouvements associés montrait :

Latéralité à gauche presque impossible; latéralité à droite à peine troublée, mouvements d'élévation faibles; abaissement normal. Convergence à peu près conservée.

3°) Il existait une diplopie homonyme dans le sens horizontal de loin. De près, au contraire, on n'observait pas de diplopie à la lecture.

4°) Musculature intrinsèque normale.

5°) Acuité visuelle normale, fond d'œil normal, champ visuel normal.

L'examen neurologique :

Pas de paralysies ni de modifications des réflexes ni troubles sensitifs.

L'examen électrique est rapporté au chapitre correspondant.

L'évolution se fait vers l'aggravation progressive. Des troubles respiratoires apparaissent en juillet 1926 et entraînerait la mort le 28 août à 17 heures.

L'examen anatomique ne révéla aucune lésion du système nerveux.

OBSERVATION X

Pseudo-bulbaire.

M . Be..., 71 ans, instituteur, entre à la Salpêtrière le 19 février 1926 pour une hémiparésie gauche et de la dysphagie.

Le début de la maladie s'est fait par un ictus avec perte de connaissance qui n'a duré que quelques heures en septembre 1923. A la suite de cet ictus l'entourage a remarqué qu'il riait de travers. La raideur du membre inférieur gauche le gênait dans la marche. Dans les mois suivants l'état s'aggrave. Le malade rit et pleure facilement, souvent sans raison. La mémoire s'affaiblit.

En février 1925 les paupières sont lourdes et ont tendance à tomber le soir. En même temps apparaît une diplopie. La voix s'épuise. Elle est normale au début de la conversation puis après quelques minutes prend un timbre nasal, enfin s'assourdit et s'éteint. Tous ces symptômes sont particulièrement accusés le soir à la fatigue.

Tous ces signes s'aggravent progressivement, sans rémissions. En novembre 1925 apparaissent les troubles de la déglutition.

Les liquides refluent par le nez sans provoquer d'ailleurs de secousses de toux. Il ressent également un léger embarras de la langue. L'écriture devient difficile. Parfois il ne peut signer que les deux premières syllabes de son nom.

A l'examen neurologique de février 1926 :

Face. — Visage atone inexpressif. Le ptosis est bilatéral prédominant à droite. Il existe une parésie faciale gauche avec attraction vers la droite de la bouche. Ce symptôme est surtout net si l'on fait ouvrir la bouche. A gauche le peaucier du cou ne se contracte pas. Le réflexe naso-palpébral est vif.

L'examen oculaire, note le ptosis s'accroissant progressivement à l'effort. La motilité du globe oculaire est atteinte avec limitation des mouvements d'adduction, d'abduction et d'élévation des deux côtés. La convergence paraît cependant intacte. Le fond d'œil est normal à droite. A gauche il existe des lésions de choroïdite péricapillaire.

L'étude de la parole objective un épuisement rapide. La voix prend un timbre nasal et s'assourdit.

La déglutition des liquides est également troublée.

Les mouvements de la langue sont normaux. La force des masticateurs est bonne. Le réflexe massétérin est un peu vif sans clonus. Les réflexes vélopalatin et pharyngien sont abolis.

L'examen du larynx au miroir ne révèle aucune anomalie.

Les muscles du cou. Au repos la forme musculaire est bonne mais l'épuisement est rapide surtout pour les mouvements de flexion-extension.

Aux membres supérieurs :

A gauche : la force musculaire est diminuée. Il existe une parésie prédominante à l'extrémité distale.

Les réflexes tricipital, bicipital, humérostyloradial, cullitopronateurs, sont exagérés polycinétiques.

A droite : la force est normale à un premier effort mais s'épuise rapi-

dement. Les réflexes tricipital, bicipital, humérostyloradial, culitopronateur sont normaux.

Il n'existe des deux côtés ni atrophie musculaire ni trouble de la sensibilité.

Les muscles du tronc sont peu touchés. Les cutanés abdominaux sont abolis des deux côtés.

Membres inférieurs. — La marche se fait à petits pas la jambe gauche est raide et le pied frotte contre le sol. A droite les réflexes tendineux sont normaux. Le cutané plantaire répond en flexion.

A gauche : les réflexes rotuliens, achilléen, médiaplantaire sont exagérés vifs polycinétiques diffusés. On obtient avec la plus grande facilité un clonus inépuisable de la rotule et du pied. Le cutané plantaire répond en extension.

Aucun trouble de la sensibilité des deux côtés.

Troubles sphinctériens : mictions automatiques.

Troubles intellectuels. — Affaiblissement portant surtout sur l'attention. Amnésie lacunaire à prédominance sur les faits récents.

L'examen clinique :

Souffle systolique rude râpeux intense mitroaortique en écharpe se propageant vers l'aisselle.

T. A. : 18-11.

A l'examen radiologique : aorte élargie et déroulée.

Urée sanguine : 0,60.

Ni glycosurie, ni albuminurie.

OBSERVATION XI

Polioencéphalite

Malade Dol..., 64 ans, entre à la Salpêtrière le 18 mars 1940.

La maladie actuelle a débuté en juillet 1939 par l'apparition d'un ptosis de la paupière supérieure gauche à la suite d'une intervention pour glaucome. Quinze jours plus tard les mouvements de la langue deviennent difficiles et la parole s'embarrasse. De plus elle ressent une grande fatigue générale. Son état demeure stationnaire sans aucune variation.

La malade consulte à la Salpêtrière le 18 mars 1940.

L'examen neurologique note :

Un ptosis bilatéral sans aucune variation, il ne s'accroît pas le soir. Pupilles normales. La motilité du globe oculaire est limitée dans le regard vers le haut. Fond d'œil : troubles en rapports avec glaucome antérieur.

Une parésie faciale gauche avec déviation vers la droite qui s'accroît surtout lorsque la malade ouvre la bouche.

À gauche la malade ferme moins bien les yeux.

Le peaucier du cou ne se contracte pas.

La malade ne peut siffler, ni souffler.

Il existe une gêne légère des masticateurs sans atrophie nettement perceptible avec un réflexe massétérin diminué.

La VIII^e paire est normale.

Au début de la maladie les liquides refluaient par le nez. Actuellement il n'existe aucun trouble de la mastication, mais le réflexe du voile du palais est aboli. Le réflexe pharyngien est très diminué. Les mouvements de la langue sont normaux.

Les muscles de la tête et du cou sont normaux dans leur force et ne présentent pas d'atrophie.

Au membre supérieur existe un syndrome de fatigue anormale sans atrophie musculaire ni altération des réflexes tendineux, ni trouble sensitif.

La malade éprouve une certaine gêne à élever les bras à se coiffer. Les membres supérieurs ne peuvent être conservés horizontaux en abduction. De même l'étude dynamométrique révèle un épuisement rapide.

Aux membres inférieurs il n'existe aucun trouble moteur, réflexe, sensitif. Le cutané plantaire est en flexion des deux côtés.

Les muscles du tronc paraissent normaux.

Les cutanés abdominaux sont abolis des deux côtés.

Le médio pubien est diminué.

Il n'existe aucun trouble cérébelleux ni sphinctérien.

À l'examen clinique :

Le cœur est normal. La T. A. est à 21-11.

Quelques examens complémentaires ont été faits :

Absence de bacille diphtérique par prélèvement rhinopharyngé.

Les réactions de Wassermann et de Kahn sont négatives dans le sang.

L'examen radiologique du thorax n'a décelé aucune anomalie.

Formule sanguine :

Hémoglobine : 75 %.

Hématies : 4.210.000.

Leucocytes : 6.000.

Polynucléaires neutrophiles : 63.

Lymphocytes : 13,5.

Moyens mononucléaires : 14,5.

Grands mononucléaires : 9.

L'enquête étiologique est négative. Aucun antécédent personnel ou héréditaire n'est digne d'être signalé.

L'évolution confirme le diagnostic de polioencéphalite aucune variation, aucune modification ne s'est manifestée dans le tableau clinique les mois suivants.

Des examens électriques ont été faits qui sont rapportés au chapitre correspondant.

OBSERVATION XII

Polioencéphalite

Madame Deb..., 29 ans, employée entre à la Salpêtrière le 28 octobre 1940 présentant des troubles de la phonation et de la déglutition.

Le début de la maladie remonte à la fin de mars 1940. A la suite d'une angine. De violents maux de tête apparaissent suivis d'une gêne de la déglutition avec reflux des liquides par le nez. La voix prend un timbre nasonné, la malade ne peut fermer complètement les yeux. Plus tard un mois après le début apparaît de la diplopie. Bien qu'un prélèvement à la phase aiguë de l'angine n'est pas mis en évidence de bacille de Loëffler, on institue sans résultats, la sérothérapie antidiphthérique. L'évolution se poursuit sans inégalité ni variations, dans les mois suivants. Mais vers septembre 1940 se manifeste pour la première fois une fatigue anormale des membres. La malade ne peut que difficilement se coiffer. La marche est difficile, la malade doit faire des pauses au cours des trajets les plus réduits.

Elle entre à la Salpêtrière le 28 octobre 1940.

L'examen neurologique :

L'atteinte facial est nette et bilatérale. Les rides frontales sont effacées et la malade ne peut plisser le front ni fermer complètement les yeux. Il existe un signe de Bell bilatéral.

Il est impossible de siffler, de souffler, de gonfler les joues. Le peaucier du cou des deux côtés ne se contracte pas. Le réflexe nasopalpébral est affaibli.

L'examen oculaire est entièrement normal.

La force des masticateurs est bonne, le réflexe massétérin est normal.

La déglutition, la phonation sont maintenant normales. Les réflexes vélopalatin et pharyngien sont normaux.

La motilité de la langue n'est pas atteinte.

Aux membres supérieurs :

La force musculaire est normale au repos. Mais la répétition du mouvement entraîne un épuisement rapide. Il en est ainsi aux épreuves dynamométriques, aux mouvements d'élévation et d'abduction du bras. La malade ne peut se coiffer seule. L'écriture est également gênée. Après quelques lignes les caractères deviennent de plus en plus gros et irréguliers.

L'examen neurologique ne note aucune atrophie musculaire ni trouble sensitif. Les réflexes bicipitaux, tricipitaux, humérostyloradiaux et cubito-pronateurs sont normaux et symétriques. Il n'existe aucun trouble cérébelleux.

Aux membres inférieurs.

La force musculaire est normale au repos. Mais la marche est difficile. Des pauses sont nécessaires après quelques repas.

Les réflexes tendineux rotuliens achilléens sont normaux, les cutanés plantaires répondent en flexion.

Il n'existe aucun trouble trophique ni sensitif.

Ajoutons que les muscles du tronc ne paraissent pas touchés. Les cutanés abdominaux sont normaux des deux côtés. Il n'existe pas de troubles sphinctériens.

L'examen clinique ne révèle aucune anomalie.

L'urée : 0,50. Le cœur et les poumons sont normaux.

T. A. : 13-8. Ni sucre ni albumine dans les urines.

Réactions de Wassermann et Kahn négatives dans le sang.

L'enquête étiologique est négative. A l'exception de l'angine initiale, déjà vue, aucun antécédent personnel ni héréditaire n'est digne d'être signalé.

Des examens électriques, un test à la prostigmine sont rapportés au chapitre correspondant.

L'évolution s'est poursuivie vers une amélioration progressive. Les troubles de la marche, de la déglutition de la phonation ont disparu. La malade revue le 15 janvier en excellent état. Seule persiste une fatigue légère du membre supérieur.

OBSERVATION XIII

Publiée par MM. CROUZON et CHRISTOPHE.

Revue neurologique, 1932, t. 1, p. 677.

Résumée

Sur un cas de myasthénie avec signes d'atteinte protubérantielle.

Madame CH..., 26 ans entre à la Salpêtrière le 15 février 1932.

Réglée à 18 ans. Règles d'abord irrégulières et très abondantes puis régulières. Se marie en 1928. Apparition des premiers troubles en 1929 au 5^e mois d'une première grossesse : fatigue anormale s'accroît peu à peu. A plusieurs reprises dérobement des jambes au cours de la marche. Faiblesse des mains. La grossesse est menée à terme. Enfant normal nourri au sein pendant 3 mois.

Au début d'une deuxième grossesse immédiatement après la première engourdissements dans les membres avec diminution de force du membre supérieur gauche. Faiblesse des membres inférieurs après quelques minutes de marche. Troubles de la vue avec diplopie passagère. Fausse couche à 2 mois et demi.

Troisième grossesse débute en décembre 1929. Fausse couche à 4 mois et demi. Nouvelle poussée de l'affection. La fatigue apparaît au bout de quelques instants de marche et s'accompagne de crampes dans les mollets. Des troubles parétiques apparaissent dans le bras gauche et surtout droit, après l'effort.

Quatrième grossesse menée à terme. Nouvelle aggravation, la malade ne peut monter un escalier. Apparition de dyspnée paroxystique avec sensation de constriction thoracique.

Actuellement cinquième grossesse. Aggravation des signes précédents. Apparition de ptosis.

Examen neurologique :

Ptosis variable : s'aggrave à la fatigue, aux mouvements d'ouverture et de fermeture des paupières, aux efforts des membres.

Diplopie lorsque le regard se fixe, rend la lecture impossible.

Un signe constant invariable selon l'état de fatigue :

paralysie des mouvements associés de latéralité vers la gauche et de plus paralysie de la convergence.

Faciès atone. Impossibilité de fermer complètement les yeux.

Force des masticateurs un peu diminuée avec fatigabilité.

Pas d'atteinte du voile ni de la déglutition. Fatigabilité des muscles de la tête et du cou.

L'état parétique prédomine du côté droit du corps avec diminution considérable de la flexion des doigts, de la flexion extension du pied et de l'extension de la jambe sur la cuisse. Tous ces troubles s'exagèrent à la fatigue.

Du côté droit légère hypertonie. Réflexes tendineux plus vifs. Signe de Babinski.

Les réflexes nasopalpébral, oculopalpébral, cochléopalpébral sont abolis.

Les réflexes masséterin, vélopalatin, pharyngé sont affaiblis.

Il existe des troubles de la sensibilité objective :

hémiplégie alterne sensitive :

hémianesthésie de la moitié gauche de la face;

hémianesthésie des membres et du tronc du côté droit.

A 5 reprises crises de dyspnée paroxystique avec sensation de constriction thoracique, accélération du rythme respiratoire, tachycardie et tendances syncopales.

B. W. et Hecht négatifs.

Les examens électriques sont rapportés au chapitre correspondant.

Antécédents héréditaires : mère aurait eu une maladie analogue à 40 ans dont elle serait morte à 46 ans.

CONCLUSIONS

ETUDE CRITIQUE DU SYNDROME MYASTHENIQUE

I) — LA MALADIE D'ERB-GOLDFLAM.

La myasthénie bulbo-spinale, Maladie d'ERB-GOLDFLAM, se définit sur les caractères particuliers d'une fatigue anormale.

L'absence de tout déficit neuro-musculaire à une première contraction, l'intermittence de la fatigue, sa répartition inégale avec une prédominance élective sur certains groupes musculaires, l'évolution déconcertante où alternent des troubles bulbaires graves et des rémissions souvent totales, composent un tableau clinique assez caractéristique pour que l'individualité de la Maladie d'ERB-GOLDFLAM ne soit pas contestable.

II) — LE PROBLÈME DES FRONTIÈRES DE LA MYASTHÉNIE.

En réalité, le diagnostic reste très difficile au début de la maladie lorsque l'évolution n'a pas encore ébauché son type discontinu, et en l'absence de troubles bulbaires.

Cette incertitude se prolonge en présence de certaines myasthénies d'évolution très lente où la fatigue se localise sur des territoires musculaires très restreints. Ainsi s'affirme une analogie entre les myasthénies oculaires pures et les paralysies oculaires périodiques.

Une parenté plus lointaine fut invoquée en présence de fatigues anormales observées au début de myopathies primitives, au cours de syndromes neurologiques, encéphalite épidémique, po-

lioencéphalites subaiguës, et même dans certains cas de maladie de Basedow, d'intoxications très diverses.

Des faits aussi disparates imposent une révision critique :

a) — Certains ne présentent aucun rapport avec la myasthénie vraie : telles sont certaines fatigues musculaires au début des myopathies primitives.

b) — Par contre, l'asthénie des syndromes post-encéphaliques, de la maladie de Basedow, des intoxications, offrent tous les termes de transition avec la myasthénie vraie.

Ainsi se pose le problème des frontières de la myasthénie.

III) — ETUDE ÉLECTRO-PHYSIOLOGIQUE DU SYNDROME MYASTHÉNIQUE.

L'analyse électrique du trouble myasthénique confirme l'absence de déficit neuro-musculaire au repos.

La réaction myasthénique de JOLLY n'est pas spécifique. Elle ne donne de la fatigue qu'une analyse très infidèle.

L'épreuve de fatigabilité de BOURGUIGNON fait apparaître un hétérochronisme analogue à la curarisation.

La chronaxie du nerf ne varie pas. Celle du muscle s'élève et ne revient que lentement à la normale.

Cet hétérochronisme, expression électrique la plus manifeste de la myasthénie, ne peut être tenu pour spécifique.

Il s'observe avec une égale fréquence au cours de fatigues pathologiques et même sur le sujet normal effectuant un travail musculaire jusqu'à l'épuisement.

IV) — TEST A LA PROSTIGMINE.

Les auteurs Nord-Américains proposent une classification basée sur l'action de la prostigmine, érigée en test de valeur absolue.

Il est impossible de souscrire à cette opinion; l'action de cette substance déborde le cadre de la myasthénie vraie, les réponses dissociées se superposent aux cas cliniquement discutables sans qu'il soit possible d'établir une hiérarchie valable entre les résultats obtenus.

V) — CONCLUSION.

La myasthénie vraie répond donc à une définition purement clinique et doit conserver sur ce terrain toute son individualité.

Cette remarque est capitale si l'on envisage l'avenir de ces malades en raison de l'évolution particulière de la Maladie d'ERB-GOLDFLAM. Il est difficile cependant d'en distinguer certaines fatigues pathologiques dont les caractères cliniques et électriques paraissent très voisins.

La maladie d'Erb n'est peut-être que l'expression la plus pure d'un trouble beaucoup plus général.

Par ailleurs s'affirme l'évidente parenté de la myasthénie et de certaines maladies du système nerveux, ainsi les paralysies périodiques oculaires ou familiales.

ESSAI SUR LA JONCTION MYO-NEURALE

I) — LA MYASTHÉNIE, MALADIE MYO-NEURALE.

La pathogénie de la myasthénie était dominée jusqu'à ces dernières années par la double insuffisance de théories exclusivement nerveuses ou musculaires.

Les hypothèses endocriniennes ou métaboliques groupaient des faits anatomo-cliniques sans unité.

La découverte de la médiation chimique à la jonction myo-neurale, celle de l'action de la prostigmine, inhibant la cholinestérase, permirent de localiser le phénomène pathologique à la plaque motrice du muscle strié.

Cette conception myo-neurale exclusive rencontre de graves objections : il est impossible de mettre en évidence dans la myasthénie ni un défaut d'acétylcholine, ni un excès de cholinestérase.

L'hétérochronisme de fatigue, l'action de la prostigmine ne peuvent être tenus pour spécifiques.

Il est difficile d'autre part d'individualiser des maladies autonomes de la jonction myo-neurale, puisque celle-ci répond essentiellement à une définition physiologique et qu'elle est soumise, de toute évidence, à une série de régulations nerveuses, musculaires, métaboliques, endocriniennes.

Ceci évoque, à l'origine de la myasthénie, un phénomène pathologique plus général se manifestant électivement à la jonction myo-neurale. Cette hypothèse nous permet une synthèse physio-pathologique et explique, dans une certaine mesure, les analogies constatées entre la fatigue du sujet normal, celle du myasthénique et certaines fatigues pathologiques.

II) — ESSAI DE SYNTHÈSE PHYSIO-PATHOLOGIQUE.

L'analyse du syndrome myasthénique révèle deux éléments primordiaux :

- 1 — un facteur toxique, produit du travail musculaire,
- 2 — une réceptivité particulière de certains muscles à cette intoxication.

1 — La prédominance de la fatigue sur certains muscles s'explique difficilement par le seul trouble myoneural. Elle implique une révision des théories anciennes musculaire et nerveuse. Le rôle éventuel d'une atteinte musculaire primitive doit être écarté de la pathogénie de la maladie d'Erb.

Si l'on ne peut plus admettre aujourd'hui que la myasthénie est le premier degré de la polioencéphalite, il est impossible de nier toute participation du neurone moteur périphérique dans la physiologie de la jonction myo-neurale.

Une fragilité particulière des centres nerveux, une altération minime, créeraient ainsi une réceptivité particulière de certains territoires à la toxine de fatigue.

2 — L'analyse du facteur toxique.

L'étude électro-physiologique révèle un hétérochronisme analogue à celui du curare, ce qui explique l'action de plusieurs substances, la prostigmine en particulier.

Quant à la nature même du toxique, nous ne pouvons que formuler des hypothèses. Il importe de souligner les analogies

physiologiques de la fatigue du myasthénique et de celle du sujet normal.

A) — L'étude des métabolismes.

Les processus chimiques de la contraction musculaire dans la mesure où nous pouvons les analyser, ne paraissent pas troublés.

Par contre, il est intéressant d'insister sur le défaut de resynthèse du glycogène, débordant le cadre de la seule contraction musculaire.

B) — L'étude des troubles endocriniens.

Les théories endocriniennes groupent des faits en apparence très disparates. L'hypertrophie du thymus, l'hyperthyroïdie, l'insuffisance surrénale, furent principalement invoquées.

Les régulations hormonales de la fatigue relèvent probablement d'un système endocrinien très complexe, fait de la synergie ou de l'antagonisme de plusieurs fonctions glandulaires.

Cette hypothèse expliquerait par le jeu d'actions lointaines et encore imprécises, la diversité apparente des faits rapportés.

III) — CONCLUSION

Nous ne pouvons formuler que des hypothèses sur la nature même du trouble toxique et sa prédilection singulière pour certains territoires musculaires.

Le trouble myo-neural explique certaines fatigues pathologiques, au-delà des frontières de la myasthénie vraie, accompagnant des maladies nerveuses, musculaires, endocriniennes. Un rapprochement s'impose entre la myasthénie pure et certains syndromes pathologiques : paralysies périodiques oculaires ou familiales.

Vu

Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu

Le Président de la Thèse :
GUILLAIN

Vu et permis d'imprimer

Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions de Recteur de l'Académie de Paris
CH. MAURAIN

BIBLIOGRAPHIE

A

- ABRAHAM (S.-V.). — New Diagnostic Eye Findings, with possible Pathologic Significance. (*Arch. Ophtalm.*, vol. **7**, p. 700, mai 1932; *Arch. of Neur. and Psych.*, vol. **30**, p. 189.)
- ACKER (F.-W.). — Myasthenia gravis. (*Journ. Am. Med. Ass.*, vol. CVI, n° 21, p. 1515, 27 mai 1911.)
- ACCORNERO (F.). — Osservazioni su sei casi di miastenia. (*Riv. clin. med.*, vol. **38**, p. 161, 1937, et *Munch Med Wschr*, 18 février 1938, n° 7, p. 266.)
- ADAMS (M.) AND H. POWER. — Chemical studies of patients with myasthenia gravis and progressive muscular dystrophy. (*Proceed. Mayo Clinic*, vol. **9**, p. 598, 1934.)
- ADAMS (M.) AND H. POWER. — Influence of glycine on the excretion of creatine and creatinine. (*Amer. Journ. of Physiol.*, vol. **111**, p. 596, 1935.)
- ADAMS (M.) AND H. POWER. — Chemical studies in myasthenia gravis. (*Ann. Int. Med.*, vol. **9**, p. 823, 1936.)
- ADAMS (M.) POWER (H.) AND W.-M. BOOTHBY. — Metabolism Studies in myasthenia gravis. (*Ann. Int. Med.*, vol. **9**, p. 1330, 1936.)
- ADIE (W.-J.). — (*Brit. Journ. Child. Diseases*, vol. **25**, p. 128, 1928.)
- ADLER (H.). — Dysfunktion der Thymusdrüse und Myasthenie (*Zbl. f. Chir.*, vol. **54**, n° 23, 5 juin 1937.)
- ADLER (H.). — Thymus und Myasthenie. (*Arch. f. Klin. chir.*, v. **189**, p. 105, 1937.)
- ADLER (H.). — Die Dysfunktion der Thymusdrüse und Myasthenie (*Klin. Wschr.*, vol. **16**, p. 436, n° 12, 20 mars 1937.)

- ADLER (H.). — Beziehungen der Thymusdrüse zur Myasthenie. (*Klin. Wschr.*, vol. **16**, p. 764, n° 21, 22 mai 1937.)
- ADLER (H.). — Behandlung der Myasthenia gravis pseudo-paralytica (*Med. Welt*, 1937, p. 369.)
- ADLER (H.). — Myasthenia und Basedow. (*Arch. Klin. Chir.*, vol. **196**, in *Kongr. Ber.*, pp. 612-615, 1939.)
- AESCHLIMAN (J.) AND M. REINERT. — (*Journ. of Pharmacol.*, vol. **43**, p. 413, 1931.)
- ALAJOUANINE, HORNET, THUREL ET ANDRÉ. — Poliœncéphalite intermittente ou myasthénie. (*Rev. neur.*, t. **64**, p. 115, n° 1, juillet 1935.)
- ALAJOUANINE, HORNET, THUREL & ANDRÉ. — Examen anatomique d'un cas de myasthénie à évolution intermittente pendant 27 ans.
- Myasthénie avec volumineuse tumeur du thymus. (*Société neurologique*, 5 mars 1936; in *Rev. Neur.*, 1936, T. I, p. 552.)
- ALAJOUANINE, HORNET (Th.) & MORAX (P.). — Syndrome hémorragique terminal avec œdème cérébral et viscéral dans un cas de myasthénie. (*Rev. Neur.*, T. **68**, n° 6, déc. 1937, pp. 871-875.)
- ALAJOUANINE & MERAN. — Syndrome hémorragique terminal avec œdème cérébral et viscéral dans un cas de myasthénie. (*Soc. neurologique*, 9 déc. 1937.)
- ALBERTONI (P.). — Sur la maladie d'Erb. (*Bulletin des Sciences Médicales de Bologne*, Vol. **6**, p. 53, 1906.)
- ALBERTONI (P.). — Contribution à la connaissance de l'épuisement de l'activité de sens et de mouvement chez l'homme. (*Arch. Ital. de Biol.*, fasc. **1**, pp. 1-33; *Analy. in Rev. Neur.*, 1907, p. 213.)
- ALLAN (F.). — Myasthénie grave et goitre. (*S. clin. North America*, vol. **14**, p. 1249, octobre 1934.)
- ALLEN STAR (M.). — (*Journ. New. and Ment. Dis.*, n° 11, nov. 1912.)
- ALTENBURGER (H.). — Emploi de la Prostigmine dans la myasthénie. (*Zschr. f. ges. Neur. Psych.*, vol. **161**, pp. 245-248, 1938.)
- ALTER & OSNATO. — Myasthénie grave avec état lymphatique et granulomes multiples de nature thymique. (*Arch. of*

- Neur. and Psych.*, vol. XXIII, n° 2, fév. 1930.)
- ALTSCHUL (R.). — (*Arch. f. Psych.*, vol. **83**, p. 587, 1928.)
- ALTSCHUL (R.). — Prostigmin bei postdiphtherischer Lähmung. (*Schweiz. Med. Wschr.*, n° 47, p. 1277, 19 novembre 1938.)
- ALURRALDE (M.) & SEPICH (M.-J.). — (*Rev. Especial*, 1928, p. 927.)
- AMATO (L. D'). — Sur un cas de myasthénie. (*Policlinico sez. Med.*, t. **28**, n° 10, p. 413, oct. 1921.)
- AMMON & VOSS. — (*Pflügers Arch.*, vol. **235**, p. 393, 1935.)
- APERT (E.), ODINET & LANG. — (*Bull. soc. Med. Hop. Paris*, 1928, p. 42.)
- ASK UPSMARK (E.). — Ueber die Prostigminwirkung bei Myasthenia. (*Acta Psych.*, vol. **14**, pp. 307-310.)
- ASTRUA PROTTA (C.). — Un caso di myasthenia pseudoparalytica Erb Strumpell trattato con estratto totale di surrenale. (*Monit. Endocrinologia*, vol. **2**, pp. 319-323, 1934.)
- ASZALOS (E.). — (*Klin. M. bl. Augenheilk.*, 1924, p. 445.)
- ATHANASIU (J.) & MARINESCO (G.). — Recherches ergographiques, myoelectriques, cardiographiques et plethysmographiques dans la Myasthénie. (C. R. Soc. Biol., 1914.)
- ATHANASIU (J.) & MARINESCO (G.). — Recherches plethysmographiques, cardiographiques et histologiques dans la myasthénie. (C. R. Soc. Biol., 1915.)
- ATWOOD. — (*Journ. of New. and Ment. Dis.*, 1911, p. 232.)
- AUERBACH (L.). — Ein Fall von Myasthenia Gravis Mit Thymustumor. (*Zschr. f. Klin. Med.*, vol. **114**, 1930, pp. 388-403.)
- AYER (J.-B.). — Myasthenia gravis. (*New. Engl. J. of Med.*, vol. **216**, n° 3, 21 janvier 1937, p. 96.)

B

- BABINSKI (J.) & BARRÉ. — Myasthénie. Altération à type Paget des os du crâne. Lésions de certaines glandes à sécrétion interne. (*Anal. Rev. Neur.*, 1914, n° 11, p. 789.)
- BABONNEIX (L.) & SIGNALD (J.). — (*Bull. Soc. Pedriat.*, Paris 1930.)

- BACQ (Z.-M.) AND BROWN. — (*J. Physiol.*, 1937, vol. **89**, p. 45.)
- BAENA-BAENA (V.). — *Surrénale et vitamine C.* (*Kongr. Zbl. inn. Med.*, vol. **89**, p. 44, 1937.)
- BALLET (Gilbert). — L'ophtalmoplégie externe et les paralysies des nerfs moteurs bulbaire dans leurs rapports avec le goitre exophtalmique et l'hystérie. (*Revue de Médecine*, 1889, pp. 337 et 519.)
- BALLET (Victor). — La paralysie bulbospinale athénique ou Syndrome d'Erb. (Thèses de Paris, 1898.)
- BARBERI (S.). — Su un caso di myasthenia grave pseudoparalytica, associata a spiccate amiotrofie. (*Boll. Soc. Ital. Pecliatr.*, vol. **5**, p. 291, 1936.)
- BARGER. — De la Physioistigmine à la Prostigmine. (*The Pharmacutic Journ.*, 29 oct. 1938, p. 437.)
- BARKER (L.-F.). — Recurring mauclopapular exantheas as preludes to marked exacerbations in myasthenia gravis. (*Journ. of New and Ment. Dis.*, vol. **87**, n° 4, avril 1938, p. 418.)
- BARNES (S.). — Myasthenia gravis. (*Brit. Med. Ass. Birmingham Branch*, 22 février 1907.)
- BARRADA (Y.-A.) AND F.-W. MOTT. — Pathological Findings in the central nervous system of a case of myasthenia gravis. (*Brain*, 1923, vol. **46**, p. 237.)
- BARTON (F.-E.) AND C. F. BRANCH. — Myasthenia gravis report of a case with necropsy. (*Jour. Amer. Med. ass.*, vol. **109**, p. 2044, n° 25, p. 1937.)
- BARTSTRA (H.-K.-G.) UND R. ZYLSTRA. — Eine Mischorm von Myopathie, Myotonie, Myasthenie mit einigen anderen zum Teil heredo-degenerativen Symptomen. (*Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, vol. CXLIX, n°s 3-4, 1939, pp. 141-158.)
- BASSOE. — Quinine dans la Myotonie. Prostigmine dans la Myasthénie. (*Journ. of Amer. Med. Ass.*, vol. **110**, 15 janvier 1938, n° 3, pp. 201-202.)
- BASSOE-RUSSEL SCHWAB. — La Prostigmine dans le traitement de la Myasthénie grave avec dystrophie musculaire. Résultats obtenus par de petites doses répétées. (*Arch. of Neur. and Psych.*, vol. **37**, p. 250, février 1937.)
- BATTEN (F.-E.). — Cas de myasthénie grave. (*Proceed. of the*

society of Medecine, Vol. **X**, n° 8; *Section of Neurology*, p. 48, 22 mars 1917.)

BATTEN AND FLECHTER. — A case of myasthenia gravis with autopsy. (*St Bartholomew's hospital reports*, vol. **36**, 1900, p. 213.)

BAYHA (C.-H.). — Myasthenia gravis. (*Ohio State Medical journal*, vol. **27**, p. 956, 1931.)

BEARD (H.-H.) AND J. JACOB. — Valeur physiologique du coefficient de créatinine et test de tolérance à la créatine. (*Arch of Neur. and Psych.*, juillet 1939.)

BEHAGUE (P.). — Myasthénie chez un enfant de 13 ans 1/2. (*Revue Neur.*, juillet 1939, t. **73**, pp. 46-48.)

BELL (E.-T.). — Tumors of the Thymus in Myasthenia gravis. (*Journ. of New. and Ment. Dis.* vol. **45**, pp. 120-143, 1917.)

BENEDICT (F.-Gr.). — (*Deutsch. Arch. für Klin. Med.*, vol. **107**, p. 175, 1912.)

BERETVAS. — Un cas de maladie d'Erbgoldflam avec tumeur du médiastin. (*Riforma Medica*, 1925, p. 771.)

BERGAMI & V. PORTA. — L'electromiogramma nella miastenia grave. (*Boll. Soc. ital. Biol. spec.*, vol. **10**, p. 821, 1935.)

BERGLUND MENDÈS & LOHMANN. — (*Proc. soc. exper. Biol. and Med.*, vol. **25**, pp. 204-210, 1927.)

BERGMANN (G.) VON UND K. DRESEL. — (*Zschr. f. Klin. Med.*, t. CVIII, p. 120, 1928.)

BERIEL & LESBROC. — Myasthénie et encéphalite. (*Soc. Med. des Hôp. de Lyon*, 4 mai 1926.)

BERNHARDT UND Lévy SIMPSON. — Ein Beitrag zur Frage der Beziehungen Nebennierende zum Krankheitsbilder Myasthenia Gravis. (*Klin. Wschr.*, vol. 50, 1932.)

BESNAK (A.-V.) UND J. PERGÈS. — Überden Zusammenhang der Nebennierenrenden hypertrophie mit der Körperlichen Arbeit und mit dem Gehalt der Nahrung an Vitamin B. (*Monatsh. f. Naturg.*, 1934, 1. Abt. 1. Hft.)

BIELCHOWSKY (A.). — Die Augensymptome bei der myasthenie. (*Munch. Med. Wschr.*, n° 51, déc. 1924.)

BIERMANN (B.-N.) UND B.-J. SCHARAPOV. — (*Zschr. Neur.*, vol. **118**, p. 115, 1929.)

BIERMANN (B.-N.) UND Z. AGAFONOVA. — Sur l'emploi de

- l'adrénaline dans la Myasthénie. (*Méd. Biol.*, 1927, p. 26.)
- BILLINGSHEIMER (E.). — Das Calciumspiegel in Blut und seine Beeinflussung durch verschiedene Gifte. (*Klin. Wschr.*, n° 6, 1922.)
- BINI (L.). — Sur l'emploi de la prostigmine par voie intraveineuse dans la myasthénie. (*Acad. de Méd. de Rome*, 1937, fasc. 4.)
- BINSWANGER. — (*Neur. Zblatt.*, 1912, p. 1457.)
- BIRCHER (E.). — (*Schweitz Arch. f. Neurol. und Psych.*, vol. 8, p. 206, 1921.)
- BIRKMAYER (W.). — Einige Befunde über das Absinken der Muskelleistung bei Myasthenia gravis. (*Dtsch. Zeitschrift für Newenheilk*, 1938, vol. 147, p. 118.)
- BIZARRI. — (*Policlin. Sez Prat*, 1909, n° 28.)
- BOETTIGER. — (*Neur. Zbl.*, 1914, p. 1103.)
- BOGAERT (L. Van). — Etude sur la paralysie labioglossolaryngée à évolution subaiguë. (*Rev. Neur.* 1928, vol. 35, p. 69.)
- BOIDIN & TROTAIN. — Azotémie à forme de myasthénie grave. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 avril 1916, p. 585.)
- BOISSEAU, CAZALIS, COUDERC & RIVOIRE. — Un cas de myasthénie amélioré par la prostigmine. (*Soc. d'Otoneuroph-talm. du Sud-Est*, séance du 26 janv. 1936.)
- BOLDT (K.). — Ueber einen Fall von Myasthenischer Paralyse. (*Monatschr. f. Psych. und Neurol.*, vol. 19, 1906, pp. 39-48.)
- BONN (F.-L.). — Ueber erfolgreiche Behandlung der Myasthenie mit Tetrophan. (*Dtsch Zschr. f. Newenheilk*, 1926, p. 178.)
- BOOKMANN AND EPSTEIN. — The metabolism in a case of myasthenia gravis with consideration on the administration of calcina and of glandular preparation. (*Am. J. Med. Scie.*, vol. 151, 1916, n° 42.)
- BOOTH (J.-A.). — Report of a case of myasthenia gravis pseudo-paralytica with negative Pathological Findings. (*Journ. of Nerv. and Ment. Dis.*, vol. 35, 1908, p. 690.)
- BOOTHBY (W.-M.). — Myasthenia gravis: a Preliminary report on the effect of treatment with glycine. (*Proc. Staff Mect. Mayo Clinic*, vol. 7, p. 557, 1932.)

- BOOTHBY (W.-M.). — Second report of the effect of treatment with glycine. (*Proc. Staff Mect. Mayo Clinic.*, vol. **7**, p. 737, 1932.)
- BOOTHBY (W.-M.). — Myasthenia gravis the effect of treatment with glycine and ephedrine. (*Arch. Int. Med.*, vol. **53**, p. 39, 1934.)
- BOOTHBY (W.-M.). — Myasthenia gravis. Onset and course of the disease. (*Journ. Amer. Med. Ass.*, vol. **102**, p. 259, 1934.)
- BOOTHBY (W.-M.). — Myasthenia gravis. Effect of treatment with glycine and ephedrine (5° Report). (*Proc. Staff Mect. Mayo Clinic*, vol. **9**, p. 593, 1934.)
- BOOTHBY (W.-M.). — Myasthenia gravis (6° Report). (*Ann. Int. Med.*, vol. **9**, p. 143, 1935.)
- BOOTHBY (W.-M.). — Myasthenia gravis. (*Tr. A. Ass. Physicians*, vol. **51**, p. 188, 1936.)
- BORGES FORTES (A.). — La Prostigmine en Neurologie. (*Hospital*, vol. **14**, n° 5, nov. 1938, pp. 1121-1127.)
- BORGHERINI. — Ueber Myasthenia gravis. (*Neur. Centrabl.*, vol. **26**, p. 445, 1907.)
- BOUDON (L.). — La Myasthénie grave. Anatomie Pathologique et Pathogénie. (Thèses de Paris, 1909.)
- BOURGUIGNON (G.). — La chronaxie chez l'homme. (Un volume, Masson édit.)
- BOURGUIGNON (G.) & H. LAUGIER. — Variations de la chronaxie dans la fatigue par contraction volontaire soutenue chez l'homme. (*Bull. et Mém. Académie des Sciences*, 5 nov. 1928, p. 846.)
- BRAND Harris, SANDBERG Ringer. — Studies on the origine of creatine. (*Amp. Physiol.*, 1929, **90**, p. 296.)
- BREM & WECHSLER. — Myasthenia gravis with thymoma. (*Arch. of int. Med.*, déc. 1934, vol. **54**, p. 901.)
- BRIEGLER (K.). — Ueber Kennzeichen und Erscheinungen bei Myasthenia gravis. (*Med. Welt*, 20 juillet 1935, p. 1041.)
- BRIEGLER (K.). — Kritische Betrachtungen zur Frage der Myasthenie. (*Med. Welt*, 22 déc. 1934, p. 1807.)
- BRISCOE (Grace). — Antagonisme entre curare et Prostigmine. (*Lancet*, t. 230, vol. 1, p. 469, 29 février 1936.)
- BRISCOE (Grace). — L'antagonisme entre la curarine et la pros-

- tigmine. Son application au problème de la Myasthénie. (*Lancet*, 29 février 1936, pp. 469-472.)
- BRISCOE (Grace). — Action anticurace d'une substance très voisine de la Prostigmine. (*Lancet*, vol. **232**, p. 621, 13 mars 1937.)
- BRISSAUD & BAUER. — Syndrome de Basedow compliqué d'une paralysie bulbo-spinale asthénique. (Soc. Neurologie, 1^{er} décembre 1904.)
- BRISSAUD & LANTZENBERG. — Le syndrome bulbaire d'Erb. (*Arch. générales de Médecine*, 1897, 8^e série, t. **7**, p. 257.)
- BROWN (G.-L.), DALE (H.-H.) AND W. FELDBERG. — Acetylcholine and mammalian muscle. (*Journ. of Physiol.*, vol. **87**, 1936, p. 394.)
- BRUCE (A.) & HARVEY (J.). — Un cas similaire à la Myasthénie grave avec modifications particulières du système nerveux. (*Review of Neurology and Psychiatry*, vol. **8**, n° 9, pp. 537-540, sept. 1910.)
- BRÜCKE. — (*Journ. of Physiol.*, **89**, p. 429, 1937.)
- BURR (C.-W.). — A case of Myasthenia gravis with autopsy. (*Journ. of nerv. and ment. Dis.*, 1905, pp. 172-176.)
- BURR (C.-W.) AND MAC CARTHY (D.-J.). — Asthenic Bulbar Paralysis. (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. **121**, 1901, pp. 46-52.)
- BUTT (H.-R.). — Myasthenia gravis. A study of post mortem observations. (*Arch. of Pathol.*, vol. **21**, janvier 1936, pp. 27-34.)
- BUZZARD (E.-F.). — The clinical history and post mortem examination of five cases of myasthenia gravis. (*Brain*, 1905, vol. **28**, p. 438.)
- BYCHOWSKI. — Ein Fall von recidivierender doppelseitiger Ptose mit Myasthenischen Erscheinungen in der oberen Extremitäten. (*Dtsch. Zeschr f. Nervenheil K.*, 1902, vol. **21**, p. 233.)

C

- CADBURY. — (*Wm. W. China. Med.*, 1930, p. 1041.)
- CALLIGARIS (G.). — La Funzione Stenica e la malattia di Erb Goldflam. (*Polclinico sez Med*, t. **29**, n° 12, p. 662, déc. 1922.)

- CAMAUER (A.-F.). — (*Rev. Especial*, 1929, p. 879.)
- CAMPBELL AND BRAMWELL (E.). — Myasthenia gravis. (*Brain*, vol. **23**, 1900, p. 277.)
- CAPEZZUOLI (C.). — Un caso interessante di morbo di Erb-Goldflam a decorso episodico. (*Riv. crit. di. clin. med.* Firenze, vol. **25**, 1924, pp. 168-175.)
- CARMICHAEL (E.-A.), FRASER (F.-R.), Mc KELVEY AND WILKIE. — The therapeutic action of Prostigmin. (*Lancet*, **1**, p. 942, 5 mai 1934.)
- CARDARELLI. — Un cas de Myasthénie grave. (*Riforma medica*, t. **34**, n° 42, 19 octobre 1918.)
- CARNOT (P.) & TERRIS (E.). — Un cas d'actinite chronique avec œdèmes et myasthénie. (*Bull. soc. Méd. Hôp. de Paris*, t. **41**, p. 1105, 17 juillet 1925.)
- CAVA (G. LA). — La cure della miastenia con estratto ipofisario anticre. (*Il Policlinico*, n° 1, 6 janvier 1936, p. 9.)
- CEDRANGOLO (E.). — Sulla miastenia Studio grafico. (*Folia Medica Napoli*, 1925, pp. 761-798.)
- CHADMAN (M.-G.) AND W.-G. SPILLER. — A case of myasthenia gravis of slow development. (*Arch Neurol. and Psych.*, t. **9**, p. 116, janvier 1923.)
- CHARCOT. — Maladie de Basedow. (Leçons du mardi à la Salpêtrière, Paris 1889, p. 242.)
- CHARCOT (J.) & MARINESCO (G.). — (*Société de Biologie*, 23 février 1895.)
- CHARPENTIER (A.). — Myasthénie bulbospinale chez un tabétique. (*Rev. Neur.*, 1906, p. 1063.)
- CHIAPPORI (R.). — Miastenia bulboespinal. (*Rev. Ass. Méd. Argent. Buenos-Aires*, 1923, t. **36**.) . .
- CHRISTOPHE. — Discussion du travail Marinesco Sager Kreindler, recherches sur l'action de la Prostigmine dans la Myasthénie. (*Presse Méd.*, 29 avril 1936, n° 35, p. 722.)
- CHWOSTECK. — Myasthenia gravis und Epithelkörper. (*Wien. Klin. Wschr.*, 1908, t. **21**, p. 37.)
- CLAAR (E.) & A. COLARUSSO. — Un caso di miastenia tipo Erbgoldflam Trattato con la Prostigmina. (*Arch. Pat. e Clin. Med.*, t. **17**, p. 434, 1937.)
- CLAUDE & BLANCHETIÈRE. — Recherches sur les troubles de la nutrition dans la myasthénie. (*Journal de physiologie et de pathologie générale*, janv. 1909, n° 1.)

- CLAUDE (H.), GÉRY (L.) & R. PORAK. — Sur une formation épithéliomateuse typique du thymus dans un cas de myasthénie. (*Ann. de Méd.*, juin 1914, pp. 593-596.)
- CLAUDE (H.) & PORAK (R.). — Etude clinique, physiopathologique et anatomique d'un cas de myasthénie paralytique. (*L'Endéphale*, 10 juillet 1920, vol. 15, p. 425.)
- CLAUDE & VERDUN. — Asthénie musculaire grave paralytique après infection cutanée staphylococcique guérie par topothérapie surrénalo-hypophysaire. (*Soc. de Neurologie*, 7 juillet 1910.)
- CLAUDE & VINCENT. — Un cas de myasthénie bulbo-spinale avec atrophie musculaire localisée et phénomènes se rattachant peut-être à une insuffisance surrénale. (*Soc. de Neurologie*, 2 juillet-3 décembre 1908.)
- COHEN AND KING. — Relations between myasthenia gravis and exophthalmic goiter. (*Arch. Neur. and Psych.*, vol. 28, p. 1338, déc. 1932.)
- COHN (T.). — Myasthénie pseudoparalytique. (*Neur. Centrbl.*, 1899, p. 1111, et 1904, p. 1118.)
- COOKE AND PASSMORE. — Observations on the treatment of myasthenia gravis. (*Quat. Journ. Med.*, t. 5, n° 17, janvier 1936.)
- CORIAT (I.-H.). — Some Personal Experiences with cases of myasthenia gravis. (*Journ. Amer. Med. Ass.*, 23 juillet 1921, p. 270.)
- COSTEDOAT & AUJALEU. — Valeur de la réaction myasthénique. (*Paris-Médical*, n° 28, 13 juillet 1935, p. 45.)
- COSTEDOAT & AUJALEU. — Myasthénie et glucides. (*Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 26 octobre 1934.)
- COTELLA (C.). — Un cas de myasthénie grave pseudoparal. (*Semana Med.*, 1934, II, p. 575.)
- COX. — The relation of myasthenia gravis and allied conditions to Prostigmin Therapy. (*The Med. Journ. of Australia*, 19 février 1938, pp. 344-348.)
- CROSSE. — Myasthénie gravidique. (*Gaz. Méd. de Nantes*, 15 août 1934.)
- CROUZON & CHRISTOPHE. — Sur un cas de myasthénie avec signes d'atteinte protubérantielle, aggravation au cours de grossesses successives. (*Rev. Neur.*, 1932, t. 1, p. 677.)

- CRUDDEN (Mac) AND SARGENT. — Chemical changes in the blood and urines in myasthenia gravis. (*Arch. of intern. Med.*, 1918, vol. **21**, p. 252.)
- CSIKY (J.). — Ueber einen Fall von Myasthenia gravis mit positiven Muskelbefund. (*Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilk.*, vol. **37**, 1909, p. 175.)
- CUMINGS (J.-N.). — The Potassium content of muscle in disease. (*Brain*, vol. **62**, p. 153, 1939.)
- CURSCHMANN (H.). — Myasthenia gravis. (*Z. Neur.*, vol. **7**, p. 318, 1911; vol. **38**, p. 371, 1918; vol. **50**, p. 131, 1919. *Dtsch. Ztsch. f. Nervenheilk.*, vol. **117-119**, p. 67, 1931; vol. **132**, p. 97, 1933.)
- CURSCHMANN (H.) UND HEDINGER (M.). — (*Dtsch. Arch. Klin. Med.*, vol. **85**, 1906.)
- CURSCHMANN (H.). — Myasthenia gravis pseudoparalytica. (*Handbuch der Neurologie Bumke-Forster*, vol. **16**, p. 1005, éd. J. Springer, Berlin, 1936.)

D

- DAHM (M.) UND E. SCHORRE. — Das Röntgenbewegungsbild bei Schlucklähmung. (*Fortschr Röntgenstra.*, vol. **56**, p. 598, 1937, et *Klin Wschr.*, 9 oct. 1937, n° 41, p. 1445.)
- DAHM (H.). — Röntgenkymographische Beobachtungen zur Prostigminbehandlung bei Myasthenischen Schluckbeschwerden. (*Med. Welt*, 12 mars 1938, n° 11, p. 388.)
- DALE AND FELDBERG. — (*J. of Physiology*, 1934, **81**, p. 320.)
- DALE FELDBERG AND VOGT. — (*J. of Physiology*, 1936, **86**, p. 353.)
- DAMESKER. — Travaux sur le mécholyl et la Prostigmine. (*The new Engl. journ. of Med.*, 20 mai 1937, t. **216**, p. 907.)
- DANA (C.-L.). — Myasthenia gravis a therapeutic and clinical study. (*Journ. Amer. Med. Ass.*, vol. **78**, n° 4, p. 261, janvier 1922.)
- DANA (C.-L.). — Some therapeutie experiences of myasthenia gravis. (*J. Ner. and ment. Dis.*, vol. **55**, n° 1, p. 47.)
- DAVIS. — (*Proceed. of the R. Society of Neur. of London*, vol. **4**, n° 4, 16 janvier 1913.)

- DEJERINE & THOMAS. — Un cas de paralysie bulbaire asthénique suivi d'autopsie. (*Rev. Neur.*, 1901, p. 3.)
- DE LUNA, PAILLAS Robert & FIASTRE. — (*Rev. Neur.*, mai 1939.)
- DELAWARE ET MERLE. — (*Arch. de Méd. exp. et d'anat. path.*, 9 juillet 1909. *Journ. de Physiologie et de Path. génér.*, 1910, n° 6.)
- DELBECKE (R.) et L. VAN BOGAERT. — Atrophie musculaire diffuse et progressive avec phénomènes myasthéniques et syndrome d'insuffisance thyroïdienne. (*J. b. de Neurologie et de Psych.* T. **25**, n° 11, p. 719, nov. 1925.)
- DELILLE (A.) et VINCENT (Cl.). — Myasthénie bulbo-spinale traitée par opothérapie. (*Soc. de Neur.*, 7 févr. 1907 in *Rev. Neur.*, 1907, p. 170.)
- DEMETRE. — (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1923, p. 1523.)
- DENNY BROWN. — (*Lancet*, 1935, t. **1**, p. 767.)
- DEROT (M.). — La créatininémie. (Thèse de Paris, 1932.)
- DEUTSCH (L.). — Ueber das Syndrom der Myasthenia gravis pseudoparalytica unter dem Bilde eines Basalen Hirntumors. (*Newenarizt*, t. **8**, n° 4, p. 194, 1935.)
- DEVIC & BONQUIEN. — Troubles myasthéniques limités à la phonation. (*Lyon Méd.*, v. **157**, n° 11, 15 mars 1936, p. 321.)
- DILLER. — (*The Journ. Ner and Ment. dis.*, 1903, n° 4, p. 210.)
- DILLER AND ROSENBLOOM. — (*J. of Am. Méd. Science*, vol. **148**, p. 65, 1914.)
- DIBRY. — (*Journ. de Neurologie et Psych.*, 1929, p. 290.)
- DESSY & GRANDIS. — Renforcement des contractions des muscles fatigués par l'extrait surrénal. (*Arch. Ital. de Biol.*, 1904.)
- DODD AND WOODWARK. — (*Lancet*, 1905, n° 42-68.)
- DOMARUS (A. VON). — Behandlung der Myasthenia gravis pseudoparalytica. (*Med. Welt.*, 1937, p. 195.)
- DONATELLI. — L'action de la Prostigmine sur l'appareil cardiovasculaire. (*Arch. Sci. Biol. (Italie)*, vol. **21**, p. 210, 1935.)
- DORENDORF. — Ein Fall von Myasthenia gravis pseudoparaly-

- tica mit akuten Verlauf. (*Dtsch. Med. Wschr.*, 1902, p. 212.)
- DOUGLAS R. SCOTT. — Note Terapeutiche a proposito di un caso di miastenia grave. (*Arch. Med. et Chir.*, vol. 5, pp. 17-24, 1936.)
- DRESEL. — (*Klin Wschr.*, 1925, p. 817.)
- DOUTWAITE (A.-H.). — A case of myasthenia gravis. (*Brit. Med. Journ.*, 1925, p. 108.)
- DOWN. — A case of myasthenia gravis. (*J. of. new and Ment. dis.*, 1902, vol. 19, p. 65.)
- DRESCHFELD. — (*Brit. Med. jour.*, 1893.)
- DJURICIC VUJIC. — Beitrag zum Problem der Therapie bei Myasthenia gravis pseudoparalytica. (*Arch. f. Psych. u. New*, 1940, vol. 111, pp. 48-54.)
- DUMAS (A.-G.). — Asthenic bulbar Paralyse. (*U. S. Vet. Bur. Méd. Bull.*, oct. 1926, p. 940.)
- DUNLAP (H.-F.) AND E. J. KEPLER. — A Syndrome resembling familial periodic paralyses occuring in the course of exophthalmic goitre. (*Endocrinology*, t. 6, pp. 541-546, 1931.)
- DUPRÉ & PAGNIEZ (P.). — Myasthénie hypotonique mortelle. (*Nouv. Scon. de la Salpêtrière*, vol. 18, 1905, p. 247.)
- DUVOIR (M.), POLLET (L.), LAYANI (F.) & GAULTIER. — Myasthénie d'Erbgoldflam : recherches biochimiques et remarques thérapeutiques. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, n° 3, 31 janvier 1938, p. 168.)
- DZIEMBORWSKI. — (*Nowiny Lekarsk*, 1903, n° 4.)

E

- EACHERN-MAC. — Studies of neuromuscular disorders. (*Canad. Med. Assoc. Journ.*, vol. 38, p. 510, mai 1938.)
- EASSON AND STEDMAN. — La spécificité de la cholinestérase. (*Bioch. Journ.*, vol. 31, oct. 1937, n° 10, pp. 1723-1729.)
- EDDY (N.-B.). — (*Canad. M. Ass. Journ.*, vol. 9, p. 203, 1919.)
- EDGEWORTH (H.). — L'effet de l'éphédrine dans le traitement de la myasthénie grave. (*Journ. Amer. Med. Ass.*, 12 avril 1930, p. 1131, et 6 mai 1933.)

- EICHENWALDT (E.). — Zur Behandlung der Myasthenie. (*Méd. Welt.*, 1935, p. 1705.)
- EICHLER, HOFFMANN UND RUFFIN. — Die elektrischen Erscheinungen des Myasthenischen Muskels. (*Dtsch Ztschr. f. Nervenheilk.*, vol. **137**, n° 3-4, 1935, p. 147.)
- EISENLOHR (C.). — Ein Fall von Ophtalmoplegia externa progressiva und finaler Bulbæraparalyse mit negativen Sectionsbefund. (*Dtsch. Med. Wschr.*, 1893, p. 122.)
- ELISCHER (J. von) UND K. ENGEL. — (*Dtsch. Med. Wschr.*, vol. **32**, p. 1620, 1902.)
- ELLIOTT (T.-R.). — Myasthenia gravis. (*Proc. roy. Soc. Med.*, vol. **27**, p. 1235, 1934.)
- ELLIOTT (F.-A.). — Myopathic wasting associated with ptosis and external ophthalmoplegia. (*Proc. roy. Soc. Med.*, vol. **39**, n° 8, juin 1939, p. 876.)
- EMANUEL. — (*Birmingham Med. Rev.*, vol. **74**, p. 25, 1913.)
- EMERY & LÉVY (F.). — (*Rev. d'Otol.*, 1929, p. 275.)
- EPPINGER. — (*Wien. Kl. Wschr.*, 1937, p. 289, n° 9110.)
- EPPINGER. — (*Z. Klin. Med.*, vol. **133**, 1937.)
- EPPINGER, LASZLO SCHUERMEYER. — (*Klin. Wschr.*, 1930, II, p. 2239.)
- ERB. — Zur Kasuistik der bulbæren Lähmungen: Ueber einen neuen wahrscheinlich bulbæren Symptomen complex. (*Arch f. Psychiatr.*, 1879, vol. **9**, p. 336.)
- ERKLENTZ (B.-W.). — Ein Beitrag zur thymus pathologie des Erwachsenen. (*Klin. Wschr*, 1936, II, p. 1393.)
- ERLICH (M.). — Examen anatomopathologique de deux cas de myasthénie. (*Rev. Neur.*, 1920, p. 1150.)
- ESPEJO (L.-D.). — Sobre un caso di miastenia gravis. Consideraciones generales sobre las miopatias. (*Revista Cl. Neuropsiquiatr.*, vol. **1**, n° 2, juin 1938, p. 109.)
- ESSEN (K.-W.). — Zum Wesen und zur Behandlung vegetativ Nervöser Störungen. (*Dtsch. Med. Wschr*, 1938, II, n° 34, p. 1205.)
- EULENBURG (A.). — (*Dtsch. Med. Wschr.*, 1898, n° 1, p. 6.)
- EVERTS (W.-H.). — The treatment of Myasthenia gravis by the oral administration of Prostigmin. (*Bull. Neur. Inst. New-York*, vol. **4**, n° 3, déc. 1935, p. 523.)

F

- FABRIS. — A propos d'un cas de maladie d'Erb. (*Riforma Medica* 1907, n° 36, p. 988.)
- FATTOVITCH (G.). — (*Note Psichiatr.*, vol. 16, p. 219, 1928.)
- FAURE BAULIEU & WAHL. — A propos du traitement des myopathies par le glyocolle. (*Paris Médical*, 2 déc. 1933, p. 448.)
- FEARNSIDES (E.-G.). — Myasthénie et grossesse. (*Proc. Roy. Soc. Med. Neurol. Sect.*, vol. 9, 1915-1916, p. 48.)
- FEGLER & KOWARZYK (H.). — Note sur l'antagonisme réciproque entre la Phrostigmine et le curare. (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 127, n° 12, pp. 1149-1152.)
- FEINBERG (J.-A.). — (*Neur. Zbl.*, 1900, n° 3.)
- FEKETE SANDOR. — Myasthenia gravidarum. (*Ow. Hetil.*, vol. 83, pp. 905-908, 1939; *in zblatt f. ges. Neur. und Psych.*, vol. 96, Heft 4-5, p. 293, 1940.)
- FELDBERG & BROWN. — (*J. of Physiology*, 1937, vol. 88, p. 265.)
- FELDBERG AND GADDUM. — (*J. of Physiology*, 1934, vol. 81, p. 305.)
- FENICIA. — Su di un casodi miastenia grave trattato con prostigmina. (*Minerva Med.*, n° 21, 27 mai 1937, p. 550.)
- FERRANINI. — (*Riforma Medica*, 1903, n° 26.)
- FINIZIO. — Su di un caso di sindrome ipocinesia di Erb. (*Riforma Medica*, 1898.)
- FLORA. — Ricerche sperimentali sull' affaticamento ellectrico muscolare e sulla reazione ellettrica miastenica. (*Rev. crit. d. clinic. Med.*, 1902, p. 280.)
- FOERSTER. — Traitement de la Myasthénie par la vératrine. (*Soc. Neur. de Paris*, juin 1933.)
- FONTANEL. — Observations inédites d'asthénie motrice bulbospinale. Essai de nosographie et de physiologie pathologique. (Thèse de Lyon, 1905.)
- FORD. — Traitement de la Myasthénie grave. (*Southern Medical Journal*, vol. 30, février 1937, n° 2, p. 189.)
- FOXÉ (A.-N.). — Myasthenia gravis. (*J. Nerv. and Ment. Dis.*, vol. 68, p. 134, 1928.)
- FRANCESCHETTI. — Importance de la symptomatologie oculaire

- dans la pathogénie de la myasthénie. (*Schweiz. Med. Wschr.*, vol. **67**, n° 34, 1937, p. 780.)
- FRANCESCHETTI & BARBEY. — Prédominance unilatérale du nystagmus calorique et optocinétique dans un cas de myasthénie. (*Rev. d'oto neur. ophl.*, vol. **15**, p. 669, déc. 1937.)
- FRANZELAU, SALTZER, MIRSKY. — The value of insulin asan adjunct in the treatment of myasthenia gravis. (*The Journ. of Med.*, vol. **20**, p. 252, août 1939.)
- FRASER. — Les aspects cliniques de la transmission des effets des excitations nerveuses par l'acetylcholine. (*Brit. Med. Journ.*, 25 juin 1938, n° 40-42, pp. 1349-1354.)
- FRASER-GEORGE (Mac.) AND MURPHY. — L'action de la cholinestérase dans la myasthénie grave. (*Clinical Science*, 1937, vol. **3**, n° 1, pp. 77-89.)
- FREIBERG (H.). — (*Arch. f. Psychiatr.*, vol. **95**, p. 163, 1931.)
- FREUDENBERG (R.) & REDLICH (F.-K.). — Prostigmin wirkung und cholinesterase bei der Myasthenia gravis. (*Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, vol. **188**, fasc. 6, 1^{er} avril 1938, p. 645.)
- FREYSTADTL (B.). — (*Arch. f. Laryng.*, vol. **34**, p. 175, 1921.)
- FRIESZ (J.) UND S. MARNO. — Ueber die Wirkung des Prostigmin bei Myasthenie. (*Klin. Wschr.*, vol. **15**, n° 36, 5 sept. 1936, p. 1272.)
- FRIESZ (J.) UND MOHOS. — (*Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, vol. **164**, p. 356, 1929.)
- FROBOESE-THIELE (F.) UND LESCHCZNER (H.). — Ueber myasthenia gravis pseudoparalytica in Kombination mit erheblichen Stoffwechselstörungen endokriner genese (*Z. f. Klin. Med.*, vol. **86**, 1918.)
- FRUGONI (C.). — Il morbo Erbgoldflam e un affezione muscolare Contributo anatomo pathologico et critico. (*Riv. crit. di. clin. Med.*, n° 37, 38, 39, 1907.)
- FÜJIL SCHIZERO. — Beitrage zur Untersuchung der Myasthenie. (*Abst. ds Centralbl. f. d. Ges. Neur. Psych.*, vol. **36**, 1924, p. 76.)
- FUCHS. — Myasthénie avec amyotrophie. (*Neurol. Centralbl.*, 1905, p. 872, et 1906, p. 778.)

G

- GALANT (J.-S.). — (*Jahrb. f. Psychiat. u. Neurol.*, vol. **43**, p. 244, 1924.)
- GALLAVARDIN, GRAVI & BOCCA. — Sur un cas d'asthénie bulbospinale. (*Soc. Méd. Hôp. de Lyon*, 15 nov. 1921, *Presse Médicale*, 26 nov. 1921.)
- GALVAGNI. — (*Riforma Medica*, 1904, n° 30.)
- GAMMON AND SCHEIE. — Use of prostigmin as a diagnostic test of myasthenia gravis. (*Journ. amer. med. ass.*, vol. **109**, n° 6, 7 août 1937, p. 413.)
- GASPARINI (A.). — Sur la myasthénie. (*Gazetta degli Ospedali e delle Cliniche*, vol. **28**, n° 9, p. 83, 20 janv. 1907.)
- GEISE & SCHULTZE. — Zur Lehre von der Erbschen krankheit. (*Dtsch Ztschr. f. Newenheilk*, 1900, vol. **18**, p. 45.)
- GERSON (M.). — Etiologie de la paralysie bulbaire asthénique. (*Berl. Klin. Wsch.*, 1916, n° 51.)
- GERSTLE. — (*California and West med.*, vol. **30**, p. 113, 1929.)
- GOLD. — Myasthenia gravis und Thymustumor. (*Wien. Klin. Wschr*, vol. **48**, n° 20, mai 1935, p. 694.)
- GOLDFLAM. — Ueber einen Scheinbar heilbaren, bulbærparalytischen Symptomen komplex mit Beteiligung der Extremitäten. (*Dtsch. Ztschr f. Nervenheilk*, 1893, vol. **4**, p. 312.)
- GOLDFLAM. — Weiteres über die asthenische Lähmung nebst einem Obductions Befund. (*Neurol. Centralblatt*, n° 3, 1902.)
- GOLDSTEIN (K.). — (*Neurol. Centralblatt*, 1908, p. 754.)
- GOODMAN-BRUCKNER. — Thérapeutique par la Prostigmine; un succès concernant son emploi oral dans un cas personnel. (*Journ. of Amer. Med. Ass.*, vol. **108**, n° 12, 20 mai 1937, p. 69.)
- GOUGEROT (H.). — Lupus érythémateux myasthénique. Insuffisance surrénale. (*Arch. dermat. Syphil.*, Hôp. Saint-Louis, vol. **9**, p. 345, 1937.)
- GOWERS (W.-R.). — Myasthenie und ophtalmoplegie. (*Dtsch. Med. Wschr.*, vol. **17**, p. 305, 1902.)
- GREMELS (H.). — (*Arch. f. Exper. Path.*, vol. **179**, p. 360, 1935.)

- GROCCO. — Deux cas de maladie d'Erb. (*Arch. Ital. di Clin. Med.*, 1896, p. 2.)
- GROENLUND. — Myasthenia gravis pseudoparalytica. (*Finska läkars Handlingar*, vol. **77**, sept. 1935, p. 559.)
- GRONBERG (A.) & B. STENSTROM. — (*Acta Med. scand.* (Stockholm), 1929, p. 179.)
- GROSSE (A.). — Un cas de myasthénie d'origine gravidique. (*Bull. Soc. Généc. Obst.*, Paris 1924, vol. **13**, p. 106.) . .
- GROSSMANN. — Epidemic Encephalitis simulating myasthenia gravis. (*Journ. of ner. and ment. dis.*, 1922, vol. **55**, p. 33.)
- GRUNER. — Beitrag zur kenntniss der Myasthenischen Paralyse inaugural Dissertation, Königsberg, 1905.
- GRUND. — (*Dtsch Ztschr f. Newenheilk*, vol. **35**, p. 169, 1908.)
- GUILLAIN (G.). — La Paralysie bulbaire asthénique. Le Syndrome d'Erb. (*Traité de Médecine de Bouchard et Brissaud*, 2^e éd., p. 537.)
- GUILLAIN (G.), ALAJOUANINE & KALT. — La forme myasthénique de l'encéphalite prolongée. De quelques symptômes myasthéniques consécutifs à l'encéphalite épidémique. (*Rev. Neur.*, 1926, t. **1**, pp. 39-44.)
- GUILLAIN (G.). — Les troubles nerveux au cours de l'intoxication par les gaz dits asphyxiants. (*Travaux neurologiques de guerre*, p. 455.)
- GUT (A.). — Myasthenisches Syndrom nach Encephalitis. (*Nevropat i. t. d.*, vol. **5**, p. 2051, 1936 (russe) ; *Anal. Zbl. f. neur. und Psych.*, vol. **85**, p. 349.)
- GUTHRIE (L.-G.). — A case of myasthenia gravis pseudoparalytica. *Necropsy (the Lancet*, 1901, p. 393, et 1903, p. 330.)

H

- HABERER (H. VON). — Zur Klinischen Bedeutung der Thy-musdrüse. (*Arch. f. Klin Chir.*, t. **109**, 1918, pp. 193-248.)
- HALL (W.). — Syndrome myasthénique après encéphalite. (*Arch. of Neur. and Psych.*, 1927, vol. **17**, p. 561.)
- HALL AND LUCAS. (*J. Pharmacol.* 1937, vol. **59**, p. 34.) . .
- HALPERN (F.) UND H. POPPER. — Über einen Fall von myas-thenia bei einer lymphoepithelialen Geschwulst der Thy-

- mus drüse. (*Ztschr f. Ges. neur. und Psych.* vol. **132**, 1931, p. 296.)
- HAMILL (P.). — Further uses of Prostigmine. (*Lancet* 1935, t. **1**, p. 575, 9 mars.)
- HAMILL (P.) AND WALKER (M.-B.). — The action of Prostigmine in neuromuscular disorders. (*Journ. of Physiol.*, vol. **84**, p. 36, 1935.)
- HANKE — Über die Rolle des Thymus beim Morbus Basedow. (*Klin. Wschr.*, vol. **14**, n° 11, p. 395, 16 mars 1935.)
- HAMILTON (A.), MAC (L.). — Un cas de paralysie athénique bulbospinale. (*Journ. Amer. Med. Ass.*, vol. **58**, p. 1658, mai 1912.)
- HARDIE (D.). — (*Brit. J. Ophthalm.*, 12-31 1928.)
- HANNEMANN (E.). — Un cas de myasthénie grave pseudoparalytique. (*Inaug. disser. Greifswald*, 1916; *Neur. Wschr.* 1917, n° 2.)
- HART (C.). — Thymusbefunde bei Myasthenia gravis pseudoparalytica. *Virchow's Arch.*, vol. **220**, p. 895, 29 juin 1915.)
- HARTMANN. — (*Journ. of new. and Ment. Dis.*, t. **77**, p. 121, 1933.)
- HARVEY (A.-M.) AND M. R. WHITEHILL. — Quinine as an adjuvant to prostigmin in the diagnosis of myasthenia gravis. (*Bull. John Hopkin's Hosp.*, vol. **61**, n° 3, p. 216, 1937 et *Journ. Amer. Med. Ass.*, vol. **108**, n° 16, p. 1329, 17 avril 1937.)
- HARVIER. — Syndromes myasthéniques consécutifs aux intoxications par les gaz de combat. (*Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 30 avril 1920, p. 536.)
- HASE (H.). — (*Berl. Kl. Wschr.*, 1921, n° 8, p. 176.)
- HASSENBERG. — Contribution à l'étude pathogénique de la myasthénie. (Thèse de Montpellier, 1932.)
- HEDSTROM. — A Fall av. myasthenia gravis. (*Nordisk. Medicinsk Tidsskrift*, vol. **13**, n° 20, p. 789, 15 mai 1937.)
- HEERNU. — Myasthénie bulbaire unilatérale. (*Journal Belge de Neurologie*, vol. **30**, p. 241, 1930.)
- HELLICH. — (*Dtsch. Z. Newenheilk.* vol. **124**, p. 239, 1932.)
- HELLICH (I.) UND C. TESSENOW. — Stoffwechseluntersuchungen

- bei Myasthenia pseudo paralytica. (*Dtsch. Zschr. f. Neur. und Psych.*, vol. **146**, p. 219, 1933.)
- HERZOG (F.). — Ueber die Myasthenischen Ermüdung auf Grund der Untersuchung des Aktionsstromes der Muskeln und des Histologischen Befundes. (*Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1917, vol. **123**, pp. 76-106.)
- HEUSSER (H.). — (*Schwiz. Med. Wschr.*, vol. **52**, p. 1080, 1922.)
- HEY (J.). — Zur Kasuistik der Myasthenia gravis pseudo paralytica. (*Munch. Med. Wschr.*, 1903, n° 43-44.)
- HICKS (S.) UND H.-E. MAC KAY. — The choline esterase activity of Blood serum from two cases of myasthenia gravis. (*Australian J. exper. Biol. und Med. Sci.*, vol. **14**, p. 275, déc. 1936.)
- HICKS (S.) UND H.-E. MAC KAY. — The choline esterase content of blood sera from normal and myopathie subjects. (*Australian J. exper. Biol. and Med. Sci.*, vol. **16**, p. 39, mars 1938.)
- HIGIER. — (*Dtsch. Ztschr. f. Newenheilk*, 1922, vol. **75**, p. 250.)
- HIRSCHBERG. — Action de la Prostigmine dans les syndromes myasthéniques. (Thèse de Marseille, 1939.)
- HOFFMANN (F.-B.). — (*Neur. Centr. bl.*, 1910, p. 1222.)
- HOLTERDORF (A.). — (*Psychiate Neur. Wschr.*, vol. **30**, p. 121, 1928.)
- HOUSSAY (A.). — Asthenia hypophysopriva. (*New Engl. j. of Med.*, vol. **214**, p. 1023, 21 mai 1936.)
- HOXIE. — The reactivated Thymus. (*Arch. of int. Med.*, vol. **19**, n° 4, p. 564, avril 1917.)
- HUN BLUMER AND STREETER. — Myasthenia gravis. (*Albany Medical Annals*, vol. **25**, 1904, p. 28.)
- HUNTER. — A case of asthenic bulbar paralysis. (*Lancet*, 1901, p. 1580.)
- HURT (H.-H.). — Myasthenia gravis with ophtalmoplegia and constitutional anomalies in sister. (*Arch. Neurol. and Psych.*, n° 3, 1927.)
- HUTTER (A.). — Un cas de myasthénie grave. (*Psychiatrische en Neurologische Bladen*, 1920, n° 56, p. 352.)
- HYLAND (H.-H.). — Myasthenia gravis. Results of treatment in

six cases. (*Canad. Med. Assoc. journ.*, vol. **35**, n° 4, p. 372, octobre 1936.)

I

INDEMANS. — La Myasthénie grave pseudoparalytique comme expression de l'insuffisance des sécrétions internes. (*Encéphale*, 1907, Congrès d'Amsterdam, p. 449.)

ISAACSON. — Les Tumeurs et autres anomalies du thymus dans la myasthénie. (Thèse de Paris, 1938.)

IZARD LEREBoullet & MOUZON. — Un cas de myasthénie datant de 13 ans avec altérations osseuses maxillo-dentaires à évolution progressive. (*B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. Paris*, n° 40, 30 décembre 1920.)

J

JACKSON (A.-S.) AND A.D. BATES. — Myasthenia gravis Report of a case. (*J. Am. Med. Ass.*, 1923, vol. **31**, p. 114.)

JACOBY (G.-W.). — (*J. Newsl and Ment. Dis.*, 1902.)

JAENSCH (P.-A.). — (*Ztschr., Augenheilk.*, vol. **71**, p. 292, 1930.)

JACOBSOD (D.) AND G. KÆHLSON. — Die anticurare wirkung einiger stoffe mit læhmenden Wirkung auf die acetylcholinesteiase. (*Ber. über die Ges. Phys. u. exp. Pharmacol.*, vol. **108**, p. 346, 12 octobre 1938.)

JACQUES. — Sur le mécanisme de la dysphagie dans la myasthénie bulbospinale. (*Bronchoscopie*, n° 3, juillet 1937, p. 208.)

JIMENEZ DIAZ (C.), CUENCA (B.-S.) & DIAZ RUBIO. Sur la « Myasthénia minor ». (*Presse Médicale*, 19 septembre 1931, p. 1378.)

JIMENEZ DIAZ (C.) & CUENCA (B.-S.). — Etudes cliniques sur l'utilisation de l'acide lactique. (*Ann. de Méd.*, t. **28**, n° 5, p. 519.)

JIMENEZ DIAZ, VIVANCO BERGAMIN Y CAMPS. — La glucocola en el tratamiento de las enfermedades metabolicas de los musculos. (*Arch. de Med. Cirur. y espec.*, 9 déc. 1933, p. 1373.)

JOLLY. — Ueber Myasthenia gravis pseudoparalytica. (*Berl. Klin. Wschr.*, 1895, pp. 1 et 33.)

JONES (W.-A.). — Myasthenia gravit with thymoma. (*Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 4 nov. 1927, pp. 1354-1357.)

K

KACENELSON (A.). — Aus der Kasuistik der Myasthenia mit endocrinen Störungen. Bemerkungen über Aetiologie und Pathogenese. (*Polska Gazetta Lekarska*, n° 39-40, 1924.)

KAGAMBUCHI. — Sur l'emploi de la prostigmine dans la myasthénie pseudoparalytique. (*Hoknetsu Sgakkau Zasshi*, 1936, n° 11, pp. 1233-1236.)

KAHANE (E.), LÉVY (J.). — Inhibition de l'hydrolyse de l'acétylcholine par le sérum. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1936, n° 15, pp. 1596-1600.)

KAHLSON (G.). — Zum Biologischen Nachweis von Cholin und Azetylcholine. (*Arch. f. Experimentelle Path.*, vol. 169, p. 34, 1932.)

KALISCHER. — Zur Kasuistik der asthenischen Bulbær paralyse oder myasthenia pseudoparalytica. (*Dtsch. Ztschr. f. Newenheilk*, 1897, vol. 10, pp. 321-334.)

KAUFMANN (M.). — Stoffwechsel untersuchungen bei einem Fall von Myasthenischer Paralyse. (*Monatschr. f. Psych. und Neur.*, 1906, vol. 20, p. 299.)

KAWAISHI (K.) & KIRIYAMA (T.). — (*Zbl. Neur.*, t. 182, p. 652, 1936.)

KEESER. — L'influence de certains médicaments sur la cholines-térase. (*Klin. Wschr.*, 1938, n° 51, p. 1811.)

KELLER (K.). — A Myastheniarol es jellemzo Villamos reakzio-jarol. (*Orvosi Hetilap*, 1913.)

KENNEDY (F.-S.) AND MÆRSCH (F.-P.). — Myasthenia gravis a clinical review of 87 cases observed between 1915 and the early part of 1932. (*Canad. Med. Ass. Journ.*, vol. 37, pp. 216-223, sept. 1937.)

KENNEDY AND WOLF. — Experiments with quinine and prostigmine in treatment of myotonia and myasthenia. (*Arch. of Neur. a Psych.*, vol. 37, n° 1, janv. 1937, p. 68.)

KENNEDY AND WOLF. — La quinine dans la Myotonie et la Prostigmine dans la Myasthénie (*Statistique clinique Journ. of Am. Med. Ass.*, 15 janvier 1938, vol. 110, n° 3, pp. 198-202.)

- KESCHNER AND STRAUSS. — Myasthenia gravis. (*Arch. of Neur. and Psych.*, vol. 17, 1927, pp. 337-376.)
- KETLY VON. — (*Dtsch. Ztschr. f. Newenheilk*, vol. 31, p. 241, 1906.)
- KIMURA. — Ueber das Wesen der Myasthenie. Memories of the Kitano Hospital. (*Osaka*, 1937, vol. 2, n° 3.)
- KIONOVA. — Anatomie pathologique de la Myasthénie. (*Journ. Nevrophat. L. Psych. im. SS. Korsakowa*, n°s 3-4, 1929.)
- KIRSCH. — (*Dtsch. Med. Wschr.*, vol. 44, p. 1094, 1918.)
- KLAR (J.). — (*Klin. Mbl. Augenheilk*, vol. 85, p. 224, 1930.)
- KLIPPEL & VILLARET. — Asthénie et atrophies myopathiques. (*Arch. Gén. de Méd.*, 1906, n° 7.)
- KOJEWNIKOFF (A.). — Zwei Fälle von asthenischer Bulbærparalyse. (*Dtsch. Ztsch. f. Newenheilk*, vol. 9, p. 242, 1896.)
- KOLB (L.-C.), HARVEY (A.-M.) AND M.-R. WHITEHILL. — Quinine in myotonic dystrophy and congenital myotonia. (*John Hopkins Hosp. Bull.*, vol. 62, p. 188.)
- KOLLARITS. — Le syndrome myasthénique. (*Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1902.)
- KOSTAKOW (St.). — Ueber Klinische Beobachtungen bei Myasthenia gravis mit Prostigmin. (*Dtsch. Med. Wschr.*, vol. 62, n° 8, 21 février 1936, p. 296.)
- KOSTAKOW (A.). — Progressive Musffel dystrophie Vererbung und Glykokoll behandlung. (*Klin. Wschr.*, 10 février 1934, p. 219.)
- KRAKOWSKI (A.). — Klinische Varietaten der Myasthenie. (*Warszaw Czas Lek.*, vol. 14, pp. 221-225, 1937.)
- KRAMER. — La réaction myasthénique pendant une paralysie post-diphtérique. (*Neur. Zentrablatt*, 1918, p. 95.)
- KREMER-PEARSON WRIGHT. — Action de la prostigmine sur la moelle épinière chez l'homme. (*The Journ. of Phys.*, 19 février 1937, vol. 89, n° 1, pp. 22-23.)
- KROLL. — Zur Forsteschen Veratrin behandlung der Myasthenie. (*Arch. f. Psych.*, vol. 102, p. 284, 1934.)
- KRUGER & SACKER (G.). — Recherches expérimentales sur la Prostigmine dans la myasthénie grave. (*Dtsch. Ztsch. f. Nervenheilk*, vol. 146, 1938, pp. 154-169.)

KRUPENIN (S.). — Ein Fall von Tonusveränderung und Myasthenischen Erscheinungen bei einem kinde. (*Zbl. f. ges. Neur. and Psych.*, vol. **43**, p.684, 1926.)

KUHS & BRAUDE (M.). — A contribution to the pathology of myasthenia gravis. (*J. of new. and Ment. Dis.*, vol. **40**, 1913, p.⁶ 617.)

L

LA CAVA (G.). — La cura della miastenia con estratto ipofisario anteriore. (*Policlinico Sez Prat*, 1936, p. 13.)

LAHEY (F.-H.). — Quadriceps test for Myasthenia in thyroïdism. (*J. Amer. Med. Assoc.*, vol. **87**, p. 754, 1926.)

LAIGNEL, LAVASTINE & BOUDIN. — Un cas de myasthénie grave avec autopsie. (*Soc. de Neur.*, 13 mai 1909; *Nouvelle Scon, de la Salpêtrière*, 1909, n° 4).

LANARI (A.). — Myasthénie grave et transmission chimique neuro-humorale. (*C. R. Soc. Biol.*, vol. **126**, n° 31, 1937, p. 827.)

LANARI (A.). — Ueber die Wirkungsweise des Prostigmins bei Myasthenia gravis. (*Klin Wschr.*, n° 42, 15 octobre 1938, p. 1471.)

LAPICQUE (L. et M.). — Modifications de l'excitabilité musculaire par la fatigue. (*C. R. Soc. de Biol.*, vol. **82**, 1919, p. 772.)

LAPICQUE (L. et M.). — Curarisation par la vératrine; antagonismes dans la curarisation. (*C. R. Soc. de Biol.*, vol. **72**, 1912, p. 283.)

LAPICQUE (L. et M.). — Variations de l'excitabilité du muscle dans la curarisation. (*C. R. Soc. de Biol.*, vol. **58**, 1906, p. 991.)

LAPICQUE (M.) & NATTAN-LARRIER (M.). — Action de l'adrénaline sur l'excitabilité musculaire et sur la fatigue. (*C. R. Soc. de Biol.*, 4 mars 1922.)

LANDOUZY & SEZARY. — Myasthénie d'Erb et insuffisance surrénale. (*Rev. Neur.*, 1912, p. 712.)

LAQUER (L.). — (*Volkann's Sammlung Klin. Vostræge*, 1898, n° 205.)

LAQUER (L.) & WEIGERT (C.). — Beitrage zur Lehre von der Erbschen Krankheit. (*Neurol. Centralbl.*, p. 594, 1901.)

- LARUELLE. — Syndromes myasthenique et Basedovien associés. (*Soc. Belge de Neurologie*, 27 nov. 1926.)
- LARUELLE, MASSION & MOLDAVER. — La quinine dans la myotonie, la prostigmine dans la myasthénie. (*Soc. Neur. de Paris*, 4 nov. 1937.)
- LARUELLE, MASSION & VERNIORY. — Action de la prostigmine dans un cas de myasthénie à forme de dystrophie musculaire progressive. (*Journ. Belge de Neur. et de Psych.*, n° 6, juin 1937, p. 376.)
- LAUNOIS, KLIPPEL & VILLARET. — Myasthénie bulbo-spinale. (*Rev. Neur.*, 1905, p. 239.)
- LAURENT. — Rémissions et rechutes lors de la grossesse dans la Myasthénie grave. (*Lancet*, 4 avril 1931, p. 753.)
- LAURENT (L.-F.-E.). — Clinical observations on the use of Prostigmine in the treatment of myasthenia gravis. (*Brit. Med. Journ.*, n° 3870, 9 mars 1935, p. 463.)
- LAURENT (L.) AND WALKER (M.-B.) — Action de fortes doses de chlorure de Potassium sur la Myasthénie. (*Lancet*, 1935, vol. **228**, p. 1434.)
- LAURENT (L.) AND WALKER (M.-B.). — Administration orale et parentérale de la prostigmine et ses analogues dans la myasthénie grave. (*The Lancet*, 27 juin 1936, page 1457.)
- LECLERC & SARVONNAT. — Un cas de myasthénie grave. (*Revue de Médecine*, vol. **25**, p. 862, 1905.)
- LEENHARDT, REVERDIGET & GONDARD. — Un cas de myasthénie post-encéphalitique. (*Bull. de la Soc. des Sci. de Montpellier*, 1927, vol. **5**, p. 226.)
- LEMIEUX, LEBLOND & NADEAU. — Du traitement des myopathies et des myasthénies à propos de deux cas. (*Laval Médical*, vol. **2**, n° 7, sept. 1937, p. 202.)
- LEREBoullet & BAUDOIN. — Myasthénie bulbo-spinale et lymphosarcome du médiastin. Un nouveau cas avec autopsie. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance 2 déc. 1910, pp. 642-648.)
- LÉVY-VALENSI, FEIL & GOLDBERG. — Syndrome myasthéniforme du voile chez un tuberculeux. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1926, p. 1753.)
- LEWANDOWSKY. — (*Handb. d. Neurologie*, Berlin 1911, vol. **2**, p. 1.)
- LEWELLYS, FAUD, M.-D. BARKER. — Recurring maculo papular

- exanthmis as preludes to marked exacerbations in Myasthenia gravis. (*Journ. of nerv. and Ment. Dis.*, vol. **87**, p. 416.)
- LHERMITTE. — Action de la prostigmine dans la myasthénie et de la quinine dans la myotonie. (*Rev. Neur.*, novembre 1937, t. **68**, n° 5, p. 727.)
- LIEVRE. — Peut-on tenter un traitement chirurgical de la myasthénie? (*Presse Méd.*, n° 47-49, 10-17 juin 1936, p. 931.)
- LINDEMULLER (F.-G.). — Myasthenia gravis following electrical shock. (*Journ. Mich. State Med. Soc.*, vol. **31**, p. 275, 1932.)
- LINDSLEY. — Myographic and electromyographic studies of myasthenia gravis. (*Brain*, vol. **58**, f. 4, déc. 1935, p. 470.)
- LÆWI. — (*Pflügers Arch.* 1921, vol. **189**, p. 239; *Pflügers Arch.* 1922, vol. **193**, p. 201.)
- LÆWI UND NAVRATIL. — (*Pflügers Arch.* 1926, vol. **214**, p. 678.)
- LÆWI. — Transmission chimique de l'influx nerveux. (*Schweiz. Wsch.*, 1937, n° 36, p. 850.)
- LANG (E.) & WIKI (B.). — Un cas de syndrome d'Erb suivi d'autopsie. (*Rev. Méd. de la Suisse Romande*, t. **30**, 1901, pp. 401-409.)
- LANDBERG. — (*Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilk.*, vol. **27**, 1904, p. 217.)

M

- MAC ALPINE. — Une forme de Myasthénie avec altération du système nerveux. (*Revue Neurologique*, 1931, t. **1**, p. 528; *Brain*, 1929, p. 6.)
- MAC ALPINE. — Le traitement de la Myasthénie par l'éphédrine. (*Lancet*, janvier 1934.)
- MAC FARLANE (J.-W.). — Myasthenia gravis. (*Glasgow Med. Journ.*, 128, 7 juillet 1937.)
- MAC GEORGE MURRAY. — Choline esterase activity in disease with special reference to myasthenia gravis. (*Lancet*, vol. **232**, n° 5915, 9 janvier 1937, p. 69.)
- MAC KENDIEE (C.-A.). — (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1914, p. 1553.)

- MAGE & MOLDAVER. — Myasthénie myopathique. (*Revue Neurologique*, juillet 1938, p. 105.)
- MALTHY. — Some observations on glycine metabolism in patients suffering from myasthenia gravis. (*Canad. Med. Ass. Journ.*, vol. **36**, n° 3, mars 1937, p. 272.)
- MANDELBAUM (F.-S.) AND CELLER (H.-L.). — A contribution to the pathology of myasthenia gravis. Report of a case with unusual form of thymus tumor. (*The Journ. of exp. Med.*, 1908, p. 308.)
- MANN & BETTINGER. — Myasthenia gravis bei mediastinal tumor. (*Klin. Wschr.*, vol. **14**, n° 51, 21 déc. 1935, page 1843.)
- MARBURG (O.). — Zur Pathogenese der Myasthenie. (*Wien Klin. Wschr.*, **1**, 1931, p. 413.)
- MARIE (P.). — Myasthénie et insuffisance surrénale. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1920, n° 15, p. 575.)
- MARIE (P.), BOUTTIER (H.) & I. BERTRAND. — Etude anatomoclinique d'un cas grave de myasthénie d'Ergoldflam. (*Ann. de Méd.*, vol. **10**, 1921, p. 173.)
- MARIE (P.) & ROQUES. — Syndrome bulbaire d'Erb. (*B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1898, p. 437.)
- MARIE (P.) & ROBERT. — (*Soc. de Neur.*, 6 novembre 1913.)
- MARIE (P.) & BOUTTIER. — L'extrait surrénal total, médication d'urgence dans la myasthénie d'Erb. au cours des accidents graves. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30 avril 1920, n° 15, p. 575.)
- MARINESCO (G.). — Recherches sur la physiologie et l'histologie pathologique de la Myasthénie. Le rôle du système végétatif dans cette maladie. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 mai 1925, p. 690.)
- MARINESCO (G.). — Nouvelle contribution à la pathogénie de la Myasthénie. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, t. **41**, n° 33, p. 1369, 12 nov. 1925.)
- MARINESCO (G.). — Nouvelle contribution à l'étude de l'histologie pathologique et de la pathogénie de la myasthénie. Rôle du système végétatif dans cette maladie. (*Ann. de Méd.*, n° 5, 1925.)
- MARINESCO & MIHAILESCO. — Un cas de myasthénie familiale. (*Soc. Roumaine de Neurol. et de Psych.*, 8 déc. 1906; *Revista Stiintelor medicale*, n° 1, 1907.)

- MARINESCO & ATHANASIU. — Recherches ergographiques, plethmographiques, cardiographiques, myographiques et myoélectriques dans la myasthénie. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. **77**, p. 551, 1914.)
- MARINESCO, SAGER & KREINDLER. — Myasthénie et troubles végétatifs. (*Académie de Médecine de Paris*, n° 3, 21 janvier 1930.)
- MARINESCO, SAGER & KREINDLER. — Recherches sur l'action de la prostigmine dans la myasthénie. (*Rev. Neur.*, 1936, t. **65**, n° 2, p. 416.)
- MARINESCO, SAGER & KREINDLER. — Contribution à l'étude de la pathogénie de la myasthénie. (*Rev. Neur.*, 1931, t. **1**, p. 534.)
- MARINESCO, FAÇON & VASILESCO. — Contribution à l'étude du traitement de la myasthénie. (*Gaz. Hôp.*, n° 103, 26 déc. 1934, p. 1845.)
- MARINESCO (G.). — Traitement de la myasthénie bulbo-spinale par la prostigmine associée à la transfusion sanguine et à la vitamine C. (*Bull. Acad. de Méd.*, vol. **119**, n° 7, 15 février 1938, p. 193.)
- MARKELOW. — Myasthénie. (*Journal de Neuropathologie et de Psychiatrie de Korsakof*, fasc. 1-2, 1910.)
- MARKELOW. — Myasthénie. (*Arch. f. Psych.*, vol. **29**, p. 482, 1912.)
- MASEK. — Cas de Myasthénie pseudoparalytique. (*Soc. Neur. de Prague*, 8 mai 1935; *Rev. Neur.*, t. **64**, p. 997.)
- MASPES & ROMERO. — Scella cronassia nella miastenia e sur variazioni sullo l'azione di alcuni farmaci. (*Rivista di Neurologia*, fasc. 6, déc. 1934, pp. 667-681.)
- MASPES & ROMERO. — A propos du traitement de la myasthénie par la prostigmine. (*Minerva Medica*, 17 juin 1937, vol. **1**, n° 24, p. 643.)
- MASOOLONGO (R.). — La Physiopathologie de la myasthénie bulbo-spinale et la théorie pluriglandulaire. (*Il Policlinico*, fasc. 1, p. 25, 1^{er} janvier 1912, et *Riforma Medica*, n°s 8 et 9, pp. 197-201 et pp. 225-231.)
- MAYBARDUCK (P.). — Myastenic reaction in Friedreich's Disease. (*Journ. of new. and Ment. Dis.*, vol. **76**, 1932, p. 156.)
- MEISTER (M.). — Lympho epithelialer Thymus Tumor und

- myasthenie. (*Klin. Wschr.*, vol. **15**, n° 39, 26 sept. 1936, p. 1389.)
- MELLA (H.). — Irradiation of the thymus in myasthenia gravis. (*Med. Clin. of north America*, vol. **7**, n° 3, nov. 1923, p. 939.)
- MENDEL (K.). — Ein Fall von Myasthenia gravis pseudoparalytica. (*Neur. Zentralbl.*, t. **3**, 1901.)
- MENDEL (K.). — Die Symptomatologie der myasthenia. (*Zbl. f. Neur. und Psych.*, vol. **72**, p. 289, 1^{er} août 1934.)
- MEYER (W.-C.). — Ueber Myasthenische Erscheinungen und ihre Abhängigkeit von endokrinen System. (*Med. Klin.*, n° 28, 15 juillet 1938, pp. 930 et 969.)
- MEYERSTEIN. — Ueber das combinirte Vorkommen von Myasthenia und Basedowschen Krankheit. (*Neur. Zbl.*, 1904, pp. 1089-1092.)
- MEYTHALER & MANN. — (*Klin. Wschr.*, 1937, t. **28**.)
- MIES (H.). — Ueber die Wirkung des Prostigmins. (*Arch. f. Exper Path.*, 1938, vol. **190**, H. 6, pp. 658-665.)
- MILHORAT (A.-T.). — Chemical and Pharmacologic studies on diseases of muscles. (*Arch. of Neur. and Psych.*, vol. **41**, p. 1250.)
- MILHORAT (A.-T.). — Factors affecting the serum Choline Esterase Activity. (*Journ. of Pharmacol.*, 1938, vol. **63**, p. 27.)
- MILHORAT (A.-T.) AND H.-G. WOLFF. — Studies in diseases of muscles : III metabolism of creatine and creatinine in myasthenia gravis. (*Arch. of Neurol. and Psych.*, vol. **39**, n° 2, février 1938, p. 354.)
- MILIAN (G.). — Erythroedeme myasthenique aigu. (*Rev. Franc. de dermatol.*, vol. **12**, pp. 68-76, 1936.)
- MINOT (A.-S.), DODD (K.) AND S.-S. RIVEN. — (*Science*, 1908, vol. **87**, p. 348.)
- MINSKI AND STOKES. — Treatment of myasthenia gravis. (*Brit. Med. Journ.*, 30 mai 1936, pp. 1095-1098.)
- MITCHELL (R.-S.). — Experience with oral prostigmin therapie in myasthenia gravis. (*New. Engl. J. Med.*, vol. **216**, n° 3, 21 janvier 1937, p. 96, et 1936, vol. **215**, p. 1064.)
- MÖHLIG (R.-C.). — Myasthenia gravis. Treatment by implantation of desoxycorticosterone Acetate Pellets. (*Journ. of*

- Amer. Med. Ass.*, vol. **115**, n° 2, juillet 1940, p. 123.)
- MONRAD-KROHN (G.-H.) & R. FORSBERG. — Contribution à l'étude pathogénique de la myasthénie. (*Revue Neurol.*, 1931, t. 1, p. 535.)
- MORISON ROSENBLUETH. — Action de l'ésérine et de la Prostigmine sur les muscles. (*Science*, 1936, vol. **84**, pp. 551-552.)
- MOTT (F.-W.) AND Y.-A. BARRADA. — Pathological Findings in the central nervous system of a case of myasthenia gravis. (*Brain*, vol. **46**, 1923, p. 237.)
- MULLER (A.). — Ueber myasthenia gravis pseudoparalytica ausschliesslich der Extremitäten. (*Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilk*, vol. **112**, mars 1930.)
- MURRI. — Sopra un caso di malattia di Erb. (*Policlinico*, 1895.)
- MURRI. — Stanchezza e miasthenia. (*Riv. Crit. di clinic. medic.*, 1902, n° 41 et suivants.)
- MYERSON. — Théories et résultats de l'administration de drogues végétatives. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1938, vol. **110**, p. 101.)

N

- NAZARI (A.). — Sulle anatomica patologica de la myasthenia grave. (*Il Policlinico*, vol. **13**, mai 1910, fasc. 5, pp. 193-211.)
- NEGRO (C.). — La Myasthénie d'origine périphérique. (*Revista Neuropatholog.*, sept. 1906 et 1907, n° 2.)
- NELSON. — Myasthenia gravis in a child. (*Journ. Pediatr.*, vol. **7**, n° 2, août 1935, p. 231.)
- NERI (V.). — Nuove reazioni elettriche della miastenia. (*Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, vol. **13**, p. 374, 1938.)
- NEVIN (S.). — A study of the muscle chemistry in myasthenia gravis, Pseudo hypertrophie muscular dystrophy and myotonia. (*Brain*, 1934, vol. **57**, pp. 239-254.)
- NIELSEN (J.) AND ROTH (P.). — Myasthenia gravis. (*Nerv. and mental discases*, janv. 1928, n° 1, p. 32.)
- NIELSEN (O.). — Myasthénie grave. Pathogénie. Diagnostic. Traitement par la Prostigmine. (*Hospital Tid.*, n° 40, pp. 1095-1105, 15 nov. 1938.)
- NORRIS (F.-H.). — The tymoma and thymic hyperplasia in

- myasthenia gravis. (*Amer. Journ. Cancer*, vol. **27**, n° 3, juillet 1936, p. 421.)
- NOWOTNY (K.) UND F.-K. REDLICH. — Zur Klinik und Pathologie des Myasthenia gravis. (*Klin. Wschr.*, n° 8, 19 février 1938, p. 262.)
- NOYES (A.-P.). — A case of myasthenia gravis with certain unusual Features. (*Rhode Island Medical Journal*, vol. **13**, n° 4.)
- NUNOMURA (H.). — Ueber myasthenische Symptome des Augens, nebst Wirkung der Prostigmin injektion bei sogenannter myasthenia ocularis. (*Acta Soc. Ophthalm. Jap.*, vol. **42**, p. 2108; *In Zbl. f. Neurologie*, vol. **93**, p. 377.)

O

- OBIDITSH. — Beitrag zur Kenntniss der Thymus geschwülste im besonderen derjenigen bei Myasthenie. (*Virchow's Archiv.*, vol. **300**, n° 12, p. 319, 1937.)
- OLIVER & SCHAFER. — L'action de l'extrait de capsules surrénales prolonge la contraction des muscles striés. (*Journ. of Physiol.*, 1895.)
- OLKON (D.-M.). — Myasthénie vocale d'origine post-encéphalitique. (*Arch. of neur. and Psych.*, vol. **24**, p. 570, 1930.)
- OPPENHEIM (H.). — Ueber einen Fall von chronischer progressiver Bulbærparalyse ohne anatomisches Befund. (*Arch. f. Pathol. Anat. und Physiol.*, 1887, vol. **108**, p. 522.)
- OPPENHEIM (H.). — Weiterer Beitrag zur Lehre von der acuten nichteitrigen Encephalitis und der Poliencephalomyelitis (*Dtsch., Ztschr. f. Newenheilk*, vol. **15**, pp. 13-19, 1899.)
- OPPENHEIM (H.). — Die Myasthenische Paralyse. (Berlin, Karger, édi., 1901.)
- OSANN. — Klinischer anatomischer Beitrag zur Kenntniss der myasthenischen Paralyse. (*Monatschr. f. Psych. und Neur.*, 1906, vol. **19**, pp. 526-543.)
- OULMONT & BAUDOIN. — Paralyse bulbospinale asthenique. (*Soc. de Neur.*, 6 avril 1905; *Revue Neurol.*, 1905, p. 452.)

P

- PALEARI (A.). — Sulla Sindrome oculare dei miastenici. (*Riv. Otol.*, vol. **14**, p. 356, 1937.)
- PALMER. — (*Guy's Hospital Report*, vol. **62**, p. 55, 1908.)
- PANARA (C.). — Myastenia gravis e sindrome miastenica Contributo clinico ed anatomico-patologico. (*Note Psichiatr.*, vol. **63**, pp. 229 et 319, 1934.)
- PANELLA. — Réapparition de la contraction dans un muscle fatigué au point d'être devenu incontractile. (*Arch Ital. de Biol.*, 1908.)
- PARHON (C.-J.) & M. — Sur la séro-réaction d'Abderhalden dans la Myasthénie. (*C. R. Soc. de Biol.* vol. **76**, p. 663, 1914.)
- PARHON (C.-J.). — Hypercalcémie et myasthénie. (*Revue Neurol.*, 1925, t. **2**, p. 166.)
- PARHON (C.-J.). — Rapports de la myasthénie, de l'hypercalcémie et de l'hyperparathyroïdie. (*Revue Neur.*, 1926, t. **1**, p. 610.)
- PARHON & URECCHIA. — Un cas de myasthénie bulbo-spinale Opothérapie hypophysaire. Amélioration. (*Revista Stintelor Medicale*, n^{os} 1-2, 1909.)
- PATRZEK (F.). — Eine atypische Form der Myasthenia gravis Pseudoparalytica kombiniert mit Sklerodermie und Schwäche des Adrenal systems. (*Ztschr f. ges. Neur. und Psych.*, vol. **63**, p. 155, 1921.)
- PAULIAN (E.-D.). — Considérations étiologiques sur la myasthénie et ses relations avec l'encéphalite épidémique. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 nov. 1923.)
- PAULIAN (D.-E.). — Myasthenisches Syndrom mit mediastinaler Reaktion (*Spital* **56**, 238-240, 1936.)
- PEER (G.-F.), AND C.-J. FARINACCI. — Report of a case of myasthenia gravis associated with thymoma. (*Mil. Surgeon*, vol. **82**, pp. 350-355, 1938.)
- PAULIAN & ARICESCO. — Contribution clinique à l'étude de la myasthénie. (*Soc. de Neur.*, 29 mars 1928, *Rev. Neur.*, 1928, p. 581.)
- PEMBERTON. — The metabolism of myasthenia gravis with a suggestion regarding treatment. (*Amer. Journ. of Med. Sciences*, vol. **134**, 1910, p. 816.)

- PENNATI (V.). — Miastenia grave. (*Clinica*, vol. **3**, p. 157, 1937.)
- PEREMY (G.). — Chronaximétrische Untersuchungen bei Myasthenie. (*Dtsch. Zsch Nervenheilk.*, vol. **127**, p. 45, 1932.)
- PETROFF (C.). — Ueber einen Fall von Morbus Basedowi mit ophtalmoplegia externa Duplex Myasthenica. (*Clin. Bulgar.*, vol. **7**, pp. 267-271, 1935.)
- PETTE. — Emploi de la Prostigmine dans la Myasthénie. Discussion du rapport Altenburger. (*Ztschr. für die ges. Neur. und Psych.*, 1938, p. 246.)
- PEI & BLANC-PERDUCET. — Un cas de myasthénie grave progressive, syndrome d'Erb Goldflam. (*Lyon Médical* 23 février 1913, p. 380.)
- PICHLER (E.). — Ueber die cholinesterase im Blut bei Myasthenie und morbus Parkinson. (*Arch. f. Psych. u. Nervenheilk.*, vol. **107**, n° 3-4, 1937, p. 669.)
- PIÈRCHALLA (L.). — Ueber di Roentgenbelhandlung der hyperplastischen Thymus bei Myasthenia pseudoparalytica. (*Ther Halbmonat.*, t. **35**, 1921, p. 504.)
- PINELES. — Zur Kenntniss des bulbæren Symptomen complex. (*Jahrb. f. Psych.*, 1895, vol. **13**, pp. 216-242.)
- PIPER. — (*Electrophysiologie menschlicher Muskeln*, Berlin, 1923.)
- POLLOCK (L.-J.). — Myasthenia gravis. (*Arch. of Neur. and Psych.*, vol. **33**, p. 899.)
- PONCHER (H.-G.) & W.-H. WADE. — Blood choline esterase in myotonia congenita and Myasthenia gravis. (*Arch. of Neur. and Psych.*, juin 1939.)
- POSEY (W.-C.). — Myasthenia gravis. (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, p. 1007, 24 sept. 1921.)
- PRANDI (T.). — Syndrome myasthenique post typhoïdique. (*Caz. degli ospedali e delle cliniche*, 13 janvier 1917.)
- PRITCHARD (E.-A.-B.). — Les troubles neuromusculaires dans les formes graves de la myasthénie. (*Rev. Neurol.*, t. **64**, n° 4, oct. 1935, p. 578.)
- PRITCHARD (E.-A.-B.). — Prostigmine in treatment of myasthenia gravis. (*Lancet*, vol. **228**, n° 5817, p. 432, 23 fév. 1935.)
- PRITCHARD (E.-A.-B.) AND M.-B. WALKER. — The effect of

Prostigmin on the symptoms and on the myogram in myasthenia gravis. (*Journ. of Physiol.*, vol. **84**, n° 2, p. 35, 13 mai 1936.)

PULAY (E.). — Ueber einen Fall von myasthenia gravis mit Autopsie. (*Neur. Centralbl.*, t. **38**, 1919, p. 263.)

Q

QUERIDO ARIÉ. — Sur la Myasthénie grave. (*Revue Neurologique*, 1931, t. **1**, p. 103.)

R

RABINOWITCH & VENGRIENOWSKY. — Sur un cas de myasthénie progressive avec participation des muscles lisses de l'œil. (*Arch. d'Ophthalm.*, vol. **52**, n° 1, p. 23, janvier 1935; *Rev. d'Oto-neuro-ophtalm.*, vol. **12**, p. 758, décembre 1934.)

RAD. — Ueber Myasthenie. (*Munch. Med. Wschr.*, vol. **54**, p. 1209, 1907.)

RADOVICI (A.), MISSIRLIU (V.) & M. SCHACHTER. — Contribution à la thérapie prostigminique de la Myasthénie. (*Acad. de Méd. de Roumanie*, Séance du 20 juin 1939, p. 227.)

RAKONITZ (E.). — (*Mschr. Psychiatr.*, vol. **73**, p. 308, 1929.)

RAUTENBERG. — (*Dtsch Arch. f. Klin. Med.*, vol. **93**, p. 389, 1910.)

RAVINA (A.). — La thérapeutique moderne des myopathies. (*Presse Médicale*, 24 mars 1934, p. 480.)

RAVINA (A.). — Les thérapeutiques modernes de la Myasthénie. (*Presse Médicale*, n° 86, 26 octobre 1935, p. 1674.)

RAYMOND & ALQUIER. — Un cas d'asthénie motrice bulbospinale avec autopsie. (*Arch. de Med. exp. et d'anat. Path.*, t. **17**, n° 4, p. 409, 1905.)

RAYMOND & SICARD. — Myasthénie bulbospinale, guérison depuis 4 ans. (*Soc. de Neur.*, 12 janvier 1905.)

RAYMOND & LEJONNE. — Deux cas de myasthénie bulbospinale. (*Rev. Neur.*, n° 15, 15 août 1906.)

REINHOLD (J.-C.), CLARK (J.-H.), KINGSLEY (C.-R.), KUSTER (R.-P.) & J.-W. MAC CONNELL. — The effects of glycine in muscular dystrophy with especial reference to changes in structure and composition of voluntary

- muscle. (*The Journ. Amer. Med. Ass.*, 27 janvier 1934, p. 259.)
- REINIUS (E.). — Gehäufte Fälle von Myasthenia gravis. (*Kongress Zbl. für die ges. inn. Med.*, vol. **89**, p. 204, 1937.)
- REMEN. — (*Dtsch. Ztschr. Neueneheilk.*, 1932, t. **128**, p. 66.)
- RENEKI. — Fall von Myasthenie. (*Jahr. d. Psych. und Neurol.*, p. 633, 1902.)
- REUTER UND ZIMMERMANN. — (*Z. Klin. Med.*, 1933, vol. **124**, p. 99.)
- REUTER (A.). — (*Dtsch. Ztschr. zur Nervenheilk.*, 1932, vol. **120**, p. 131.)
- RIBADEAU-DUMAS (C.). — La Paralysie Périodique Familiale. (Thèse de Paris, 1934.)
- RIEUSER. — (*Klin. Wschr.*, 1936, vol. **36**.)
- RIGGS (E.). — Myasthénie grave. (*Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 15 décembre 1906.)
- RIVEN MASON. — The treatment of myasthenia gravis. (*Southern Medical Journal*, févr. 1937, vol. **30**, n° 2, pp. 181-189.)
- ROBINSON (J.-L.). — Myasthenia gravis greatly benefited by insulin as an adjunct to prostigmin. (*Canad. Med. Assoc. Journ.*, vol. **37**, n° 5, 1937, p. 490.)
- ROCH-DEMOLE DUCHOSAL. — (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1934, p. 113.)
- ROSENBLUETH (S.). — Action de l'ésérine et de la prostigmine sur le ganglion cervical supérieur. (*The Amer. Journ. of Physiol.*, juin 1938, vol. **122**, n° 3, pp. 708-721.)
- ROSENHECK (C.). — Myasthénie grave. Relation d'un cas. (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, p. 1211, 26 avril 1919.)
- ROSENOW (E.) AND F.-R. HEILMAN. — Serologic studies with steptococci isolated in cases of myasthenia gravis. (*Proc. Soc. exper. Biol. a Med.*, vol. **34**, p. 477, 1936.)
- ROSENOW (E.) AND F.-R. HEILMAN. — Bactériologic studies in Myasthenia gravis. (*Proc. Soc. exper. Biol. a Med.*, vol. **34**, pp. 419-425, 1936.)
- ROTHBART. — Myasthenia gravis in children. (*Journ. Amer.*

- Med. Assoc.*, vol. **108**, n° 9, p. 715, 27 février 1937.)
- ROTSCHILD. — Quinine dans la myotonie et prostigmine dans la myasthénie. (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 15 janvier 1938, vol. **110**, n° 3, p. 202.)
- ROUSSY & ROSSI. — Un cas de myasthénie grave progressive d'Erb Goldflam, étude anatomique et clinique. (*Revue Neur.*, n° 3, 15 février 1911, p. 149.)
- RUSSEL (W.-R.) AND P.-D. STEDMAN. — Remarques sur la myotonie. (*Lancet*, 1936, t. **2**, p. 741, 26 septembre 1936.)

S

- SAKER (G.). — Recherches cliniques sur l'action de la prostigmine dans la myasthénie. (*Dtsch. Ztschr f. Nervenheilk*, vol. 146, pp. 138-153, 1938.)
- SALMON (A.). — Sinus carotidien dans le mécanisme de la myasthénie pseudoparalytique. (*Rev. Neur.*, t. **63**, n° 6, p. 838, juin 1935.)
- SALMON (A.). — Importance du système neurovégétatif dans la myasthénie bulbaire. (*Arch. de neurologie de Bucarest*, 1938, t. **2**, n° 3, pp. 266-279.)
- SALUS (O.) & J. LANGOVA. — Myasthenia gravis pseudoparalytica. (*Cas. Lek. Cesk.*, 1933, p. 978; in *Zbl. Neurol.*, vol. **74**, p. 368, 1935.)
- SANCHIS BANUS (J.). — Sobre la myasthenia grave pseudoparalytica. (*Arch. de Med. Cir. Especialidades*, n° 227, 1925.)
- SARBO. — (Analysé dans *Zentrabl. f. ges. Neur. Psych.*, vol. **27**, p. 509, 1922.)
- SCHAEFFER. — Myasthénie bulbospinale et paralysies oculaires périodiques. (*Presse Médicale*, n° 18, p. 351, 2 mars 1935.)
- SCHAEFFER. — Sclérose en plaques avec syndrome de Parinaud et symptômes myasthéniques. (*Presse Médicale*, 20 mai 1933.)
- SCHLAFF (M.) & J. WALSH. — Myasthenia gravis. (*Journal of Nerv. and Ment. Dis.*, n° 9, sept. 1910.)
- SCHEID (W.). — Sur l'emploi de la prostigmine dans la myas-

thénie pseudoparalytique. (*Der Nerven Arzt*, vol. **11**, pp. 180-186, avril 1938.)

SCHEINKER (J.). — Zur Pathologie der Myasthenia gravis. (*Monatschr. f. Psych. und Neurol.*, vol. **93**, p. 111, avril 1936.)

SCHLEZINGER (N.-S.). — Evaluation of therapy in Myasthenia gravis. (*Arch. int. Médecine*, vol. **65**, pp. 60-77, janvier 1940.)

SCHMINKE. — (*Beitr. path. Anat.*, vol. **68**, p. 161.)

SCHMITT (E.-O.-G.). — Use of glycine in treatment of myasthenia gravis *Am. (Int. Med.)*, 1934, vol. **7**, pp. 948-959.)

SCHNEIDER (N.-E.). — Die Prostigminbehandlung der myasthenie. (*Monatschr f. Psych. u. Neurol.*, vol. **94**, p. 1923, octobre 1936.)

SCHONBERG (H.). — Grenzfall von morbus Basedowi und myasthenia gravis pseudoparalytica. (*Dtsch. Med. Wschr.*, vol. **63**, n° 19, p. 738, 7 mai 1937.)

SCHORRE. — Traitement de quelques affections nerveuses notamment de la myasthénie grave par la Prostigmine. (*Fortschr. der Therapie*, janv. 1937, pp. 19-27.)

SCHUMACHER UND ROTH. — Thymectomy bei einem Falle von morbus Basedowi mit myasthenie. (*Mitt. auss der Grenz. der med. u chir.*, vol. **25**, 1913, p. 746.)

SCHURER. — Troubles bulbaires de la parole pendant une paratyphoïde.

SCHWAB AND VIETS. — The Prostigmin test in myasthenia gravis third report. (*The New Engl. journ. of medicine*, vol. 219, 18 août 1938, n° 7, p. 226.)

SCHWEITZER & WRIGHT. — Action antistrychnine de l'acécoline de la prostigmine des substances voisines et de l'excitation du système parasymphatique. (*The Journal of Phys.*, vol. **90**, n° 3, pp. 310-329, août 1937.)

SCHWEITZER & WRIGHT. — Action de l'éserine des substances voisines de l'acétylcholine sur le système nerveux central. (*The Journal of Phys.*, vol. **89**, n° 2, pp. 165-197, mai 1937.)

SCHWEITZER, WRIGHT, STEDMAN. — Mode d'action des ferments anticholinestérasiques sur le système nerveux cen-

- tral. (*Journal of Physiol.*, vol. **92**, n° 1, pp. 6-7, février 1938.)
- SCOTTI (D.-R.). — Amora sulla terapia della miastenia grave pseudoparalytica. (*Arch. Med. e Chirur.*, vol. **5**, p. 257, 1936.)
- SEZARY. — Les syndromes surréno-musculaires. (*Semaine Médicale*, 5 février 1913, p. 61.)
- SEZARY. — De l'opothérapie surrénale et hypophysaire dans certains états myasthéniques. (*Journ. Méd. Français*, décembre 1913.)
- SEZARY. — L'asthénie d'origine endocrinienne. (*Presse Médicale*, janvier 1922.)
- SEZARY. — Sur la Pathogénie de la Myasthénie. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 17, 15 mai 1925.)
- SILVERSTEIN (A.). — (*Arch. of Neur. and Psych.*, vol. **41**, p. 1260, 1939.)
- SICARD (J.-H.) & FORESTIER (J.). — Myasthénie bulbospinale avec contractions fébrillaires. (*Rev. Neur.*, 1921, p. 1263.)
- SIMON (H.-E.). — Myasthenia gravis. Effect of treatment with anterior pituitary extract. (*Journ. Amer. Med. Ass.*, vol. **104**, p. 2065, 8 juin 1935.)
- SMITH (W.-A.). — Treatment of Myasthenia gravis. (*Journal Med. Ass. Georgia*, vol. **26**, pp. 26-31, 1937.)
- SOSSENDORF. — Contribution à l'étude du syndrome d'Erb. (Thèse de Genève, 1897.)
- SOUQUES & MIGNOT. — Myasthénie avec troubles psychiques et sensitivo sensoriels. (*Soc. Neur.*, 4 déc. 1913; *Revue Neurol.*, p. 780.)
- SPILLER (W.-G.) AND BUCKMANN (E.-U.). — Myasthénie avec paralysie localisée aux muscles de l'œil. (*J. Nerv. and Ment. Dis.*, vol. **32**, p. 469, 1905.)
- STADIE (W.-C.) AND M. JONES. — Inhibition de la cholinestérase du muscle par la prostigmine. Action de cette substance dans la myasthénie grave. (*Journ. of clin. investigations*, vol. **17**, n° 4, p. 536, juillet 1938.)
- STARR (M.-A.). — Myasthenia gravis. (*J. Nerv. and Ment. Dis.*, vol. **39**, p. 721, 1912.)
- STAUB (H.). — Ueber Korpereigene Wirkstoffe bei nerven erregung. (*Klin. Wschr.*, 1937, II, p. 1137.)

- STAWRAKY (G.-W.). — Effect of quinine on the Parasympathetic and Sympathetic innervation of the Salivary glands. (*J. Pharmac. and Exper. Ther.*, vol. **47**, pp. 321-338, mars 1933.)
- STCHERBACK (A.). — Des symptômes dystrophiques et de la diminution temporaire pathologique de l'excitabilité galvanique des muscles dans la paralysie myasthénique. (*Rev. Neurol.*, 1909, n° **9**, pp. 539-541.)
- STEDMAN (E.-E.). — (*Biochemic Journ.*, vol. **25**, p. 1147, 1931.)
- STEDMAN (E.). — The cholinesterase content of blood in Myasthenia gravis. (*Journ. of Physiol.*, vol. **84**, p. 56, 24 juillet 1935.)
- STEDMAN (E.) AND W.-R. RUSSEL. — The cholinesterase content of blood in Myasthenia gravis. (*Biochemic Journ.*, vol. **31**, p. 1987, 1937.)
- STEDMAN AND EASSON. — Choline esterase. (*Biochemic Journ.*, vol. **26**, p. 2056, 1932.)
- STEPHENSON (J.-W.). — (*Boston Med. Journ.*, vol. **175**, p. 169, 1916.)
- STERLING. — Myasthénie et amyotrophie progressive. (*Revue Neurol.*, 1930, t. **1**, p. 93.)
- STERLING. — Un cas de maladie de Basedow avec symptômes de myasthénie et de paralysie périodique. (*Revue Neurologique*, 1936, t. **1**, p. 845.)
- STERN (Erich). — La Pathogénie et la Myasthénie. (*Neurol. Centralbl.*, vol. **32**, 1914, p. 409.)
- STERN (Robert). — Zur Pathogenese und Therapie der Myasthenia gravis. (*Wien. Klin. Wschr.*, vol. **50**, p. 321, n° 9-10, 5 mars 1937.)
- STEIFLER (G.). — Prostigmin bei Myasthenia gravis. (*Wien Klin. Wschr.*, 18 décembre 1936, n° 51, p. 1572.)
- STRAUB (W.) & J. SCHOLZ. — Versuche ueber den Vagustoff. (*Arch. f. Exp. Path.*, vol. **182**, p. 331, 1936.)
- STRUMPELL (A.). — (*Wien. Klin. Wschr.*, 1895; *Dtsch. Ztschr. f. Newenheilk*, vol. **8**, p. 16, 1896.)
- SUGAWARA (T.). — Ueber einen Fall von einseitiger Myasthenischer Ptosis. (*Acta Soc. Ophthalm. Jap.*, vol. **39**, *Analys. in Zentrabl. f. Neurologie*, vol. **81**, p. 662.)
- SYMES (J.-O.). — Myasthenia with enlargement of the thymus

gland. (*Brit. Med. Journ.*, 21 janvier 1911, pp. 133-134.)

SYMMONDS (C.-P.). — Case of Myasthenia gravis in which throat symptoms were an early sign. (*Proc. Roy. Soc. Med. London*, 1922-1923, vol. **16**, Sect. *Laryngol.* vol. **17**, et *Brain*, vol. **46**, p. 179, 1923.)

T

TABACHNIK. — Myasthénie gravidique. (*J. Amer. Med. Assoc.*, 19 mars 1938.)

TANABE (T.). — (*Acta Soc. Ophthalm Jap.*, vol. **40**, p. 2353, 1936; *Analy. Zblatt. Neurol.*, vol. **85**, p. 349, 1937.)

TARANTO. — Su di un caso di sindrome miastenica in bambino. (*Pediatria*, vol. **45**, p. 137, n° 3, février 1937.)

TARLAU (M.). — Prostigmin in Myasthenia gravis. (*Journ. of Nerv. and Ment. Dis.*, vol. **88**, n° 3, sept. 1938, p. 330.)

TAYLOR (J.). — (*Proc. Roy. Soc. Med. Neurol. Sect.*, vol. **6**, p. 69, 1912-1913.)

TESTI (A.). — La maladie d'Erb. (*Riforma Medica*, vol. **12**, n° 15, 14 avril 1916, p. 396-407.)

THOMAS (K.), MILHORAT (A.), TECHNER (F.). — Untersuchungen ueber die Herkunft des kreatins. Ein Beitrag zur Behandlung progressiver Muskelatrophien mit glykokoll. (*Analys dans Dtsch. Med. Wschr.*, 12 fév. 1932, p. 265.)

THOMSON. — (*Brit. Journal Child. Dis.*, vol. **16**, p. 92, 1919.)

THORNE MELVIN (W.). — Relation of Myasthenia gravis to hyperthyroidism. (*Arch. Int. Med.*, vol. **64**, p. 330-335, 1939.)

THORNER AND YASKIN. — The treatment of Myasthenia gravis. (*Amer. Journ. Med. Sci.*, vol. **194**, n° 3, p. 411, 1937.)

TIETZ (L.). — Ein Fall von Myasthenia gravis pseudoparalytica (Auf Einen Adenom der Nebenniere beruhend). (*Klin. Wschr.*, 1924, pp. 1862-1863.)

TILNEY (F.). — A case of Myasthenia gravis pseudoparalytica with adenoma of the pituitary Body. (*Neurographs*, vol. 1, 1907, pp. 20-46.)

- TILNEY (F.) AND H.-M. SMITH. — Contribution à l'étude de la Myasthénie grave. (*Neurographs*, vol. 1, pp. 178-202, 12 janvier 1911.)
- TRABUCCI (C.). — Contributo allo studio patogenes della miastenia. (*Rivista di Patol. New. e Ment.*, vol. 50, p. 470, n° 3, 1937.)
- TOBIAS (E.). — Ueber myasthenische Paralyse und ihre Beziehungen Zu den Drüsen mit innere Sekretion. (*Neurol. Centralblatt*, 1912, n° 9.)
- TRIPODI (M.). — Sulla cura della miastenia grave un inezioni endorachidee di Stricnina. (*Ann. Soc. Med. Colon. Libia*, 1937, p. 67; *Analy Zentrabblatt f. Neur.*, vol. 92, p. 425.)
- TRIPOLI (C.-J.), MAC CORD (W.-M.) AND H.-H. BEARD. — Muscular dystrophy. Muscular atrophy. Myasthenia gravis and Strabismus. (*J. Amer. Med. Assoc.*, vol. 103, p. 1595, 24 nov., 1934.)
- TROCELLO (E.). — Myasthenie pseudoparalytique familiale. (*Revue Suisse de Médecine*, t. 18, n° 1-2, février 1918.)
- TRONCONI (V.). — Einige pathologisch-anatomische Bemerkungen über das Zentral Nervensystem bei Myasthenia gravis. (*Arb. a. d. Neurol. Inst. a. d. Wien Univ.*, vol. 35,

U

- ULHÔA CINTRA (A. de) & E. NAVAJAS. — Estudo de um caso de « distrofia muscular progressiva » con sindroma miastenico. (*Ann. Paul. Med. Cir. (S. Paulo)*, vol. 37, p. 635, n° 4, avril 1939.)
- URECCHIA (C.) & RETZEANU (A.). — Le glycoColle dans la Myasthénie. (*Presse Médicale*, 11 août 1934, page 1275.)

V

- VALDES-ANCiano (J.-A.). — Myasthenie pseudoparalytica. Syndrome d'Erbgoldflam. (*Revista Medica Cubana*, t. 4, n° 6, p. 301, juin 1904.)
- VALLERIO (A.). — Zur Pathogenese und Behandlung der Myasthenie. (*Dtsch. Med. Wschr.*, vol. 62, n° 49, 4 décembre 1936, p. 2013.)

- VASILESCO. — Hépatonephrite grave chez une myasthénique au cours du traitement par le chlorure de potassium. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 10, 22 mars 1937, pp. 378-382.)
- VASILESCO. — Eosinophilie sanguine dans la Myasthénie. (*Bull. et mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 22, 17 juin 1938, p. 1131.)
- VERBIEST (H.). — Behandlung met prostigmine van ein Patiente lydende aan Myasthenia gravis. (*Ned. Tijdschr. v. genees k.*, vol. **79**, n° 37, 14 sept. 1935, p. 4372.)
- VERBIEST (H.). — Erfahrungen über die Therapie der Myasthenia gravis. (*Der Nerven Arzt*, t. **11**, avril 1938, p. 187.)
- VIETS (H.-R.) AND R.-S. MITCHELL. — The prostigmin test in Myasthenia gravis, II^e report. (*New. Engl. Journ. Med.*, vol. **215**, n° 23, 3 déc. 1936, p. 1064, et n° 3, 21 janvier 1937, p. 97.)
- VIETS, SCHWAB, MITCHELL. — (*Arch. of Neurol. and Psych.*, vol. **38**, p. 1349, 1937.)
- VIETS (H.-R.), MITCHELL (R.-S.) AND SCHWAB. — Prostigmin in Myasthenia gravis. (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. 109, n° 24, 1937, p. 1956.)
- VIETS (H.-R.) AND R.-S. SCHWAB. — Myasthénie grave, étude clinique et historique. Observation clinique de 50 cas. (Congrès international neurologique de Copenhague, 21-25 août 1939.)
- VRIES (E. DE). — Myasthenia gravis pseudoparalytica. (*Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indie.*, 1937, p. 1298.)

W

- WADE. — Treatment of Myasthenia gravis. (*Brit. Med. Journ.*, 1936, vol. **1**, p. 1099.)
- WALKER (M.-B.). — Cas montrant l'effet de la Prostigmine dans la Myasthénie grave. (*Proc. Roy. Soc. of Med.*, avril 1935.)
- WALKER (M.-B.). — Traitement de la Myasthénie grave par la physostigmine. (*The Lancet*, 1934, juin, p. 1200.)
- WALKER (M.-B.). — Myasthenia gravis. A case in which fatigue of the forearm muscles could induce paralysies of the

- extraocular muscles. (*Proc. Roy. Soc. of Med.*, vol. **31**, n° 7, mai 1938, p. 722.)
- WEBER (F.-P.) AND O.-B. BODE. (*Proc. Roy. Soc. of Med.*, vol. **25**, p. 966, 1932.)
- WEISZ (S.). — (*Dtsch. Ztschr. f. Newenheilk*, vol. **121**, p. 1, 1931.)
- WESTPHAL (A.) UND A. MEYER. — (*Dtsch. Ztschr. f. Newenheilk*, vol. **117-119**, p. 737, 1931.)
- WIDAL & MARINESCO. — Paralyse bulbaire asthénique descendante. (*Presse Médicale*, 14 avril 1897.)
- WIMMER & VEDMAND. — Le syndrome myasthénique dans l'encéphalite épidémique chronique. (*Revue Neurologique*, 1926, p. 368.)
- WILKE. — Ueber die diagnostische Bedeutung der Prostigminbehandlung bei einem Symptomarmen Fall von Myasthenie. (*Zentrbl. f. ges. Neurol. und Psych.*, vol. **91**, p. 306.)
- WINKELMAN & MOORE. — La prostigmine dans le traitement de la myasthénie grave et de la dystrophie musculaire. (*Arch. of Neurol. and Psych.*, vol. **37**, n° 2, février 1937, p. 237.)

Z

- ZAJEWLOSCIN (M.-N.). — Zur pathologischen Anatomie der Myasthenia. (*Z. Neurol.*, vol. **148**, p. 28, 1933.)
- ZIEGLER (L.-H.). — (*M. Clin. North America*, vol. **13**, p. 1374, 1930.)
- ZINNITZ. — Acetylcholin und Physostigmin. (*Arch. f. exper. Path.*, vol. **182**, 1936.)
- ZONDECK. — Maladies des glandes endocrines. (1935 Londres, 1938 Paris.)
- ZONDECK. — Adynamischer Basedow. (*Schweiz. Med. Wschr.*, 15 janvier 1938, n° 3, p. 65.)
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
--------------------	----

ETUDE CRITIQUE DU SYNDROME MYASTHENIQUE LES FRONTIERES DE LA MALADIE D'ERB-GOLDFLAM

PREMIERE PARTIE. — Etude clinique	19
---	----

<i>Chapitre I.</i> — Myasthénie pure	21
--	----

<i>Chapitre II.</i> — Formes lentes, localisées, incomplètes	37
--	----

<i>Chapitre III.</i> — Myasthénie et Myopathies Primitives	43
--	----

<i>Chapitre IV.</i> — Myasthénie et Syndromes Neurologiques	47
--	----

<i>Chapitre V.</i> — Myasthénie et Maladie de Basedow	53
---	----

<i>Chapitre VI.</i> — Myasthénie et Syndromes Toxiques	61
--	----

<i>Chapitre VII.</i> — Myasthénie et Paralysie Périodique	65
---	----

DEUXIEME PARTIE. — Etude électro-physiologique	69
--	----

<i>Chapitre I.</i> — La réaction myasthénique de JOLLY	71
--	----

<i>Chapitre II.</i> — L'étude des chronaxies	73
--	----

TROISIEME PARTIE. — Le test à la Prostigmine	101
--	-----

<i>Chapitre I.</i> — L'action de la Prostigmine	103
---	-----

<i>Chapitre II.</i> — Contrôle électrologique du test	107
---	-----

<i>Chapitre III.</i> — Critique du test	135
---	-----

CONCLUSION DE L'ETUDE CRITIQUE DU SYNDROME MYASTHENIQUE	147
---	-----

PATHOGENIE DE LA MALADIE D'ERB-GOLDFLAM
ESSAI SUR LA JONCTION MYO-NEURALE

PREMIERE PARTIE. — La théorie myo-neurale	151
<i>Chapitre I.</i> — La Médiation chimique	153
<i>Chapitre II.</i> — L'action de la Prostigmine	157
<i>Chapitre III.</i> — Etude critique	161
DEUXIEME PARTIE. — Essai de synthèse Physio-Pathologique	167
<i>Chapitre I.</i> — Réceptivité particulière de certains muscles	169
<i>Chapitre II.</i> — Analyse du facteur toxique	173
<i>Chapitre III.</i> — Les troubles métaboliques	179
<i>Chapitre IV.</i> — Les régulations hormonales	185
OBSERVATIONS	199
CONCLUSIONS	233
BIBLIOGRAPHIE	239

44